FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

766

THÈSE

ANNEE 1967 POUR LE N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude BANTMAN
Né le 25 mars 1934 à Paris 10e
Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DES PRINCIPALES ACQUISITIONS REALISEES DEPUIS DIX ANS DANS LE DOMAINE DES PORPHYRIES.

Président : Monsieur DEROT, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1967 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude BANTMAN
Né le 25 mars 1934 à Paris 10e
Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DES PRINCIPALES ACQUISITIONS
REALISEES DEPUIS DIX ANS
DANS LE DOMAINE DES PORPHYRIES.

Président : Monsieur DEROT, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er Assesseur . . . (Daniel BARGETON
2° Assesseur . . . (Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M-F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)

PROFESSEURS TITULAIRES :

MM. ADLOUNINE (S.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BUTTIAUX (R.), DATHEIL (J.), CHABROL (E.), CHATELET (P.), CHEYMOL (J.), DENNE (R.), FEY (B.), GAILLARD (R.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENTES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Wolfe J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MARTIEN (P.), MONOD (J.), MOREAU (R.), MOUTONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUESNEL (J.), REMARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TABON (L.), VEDRE (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er Assesseur . . . . Daniel BARGETON

2e Assesseur . . . . Jean COSNIER

I - PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELAHAUT (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M-F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MAIMEVAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DUCUING (A.)
Cancérologie expérimentale	MATEK (G.)
Chimie pathologique	SCHAEFFER (G.)
Génétique fondamentale	LEVEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURNY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (M.
-	COULAUD (R.)

Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DERCBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) <u>Professeurs à titre personnel</u> :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)

Hygiène et médecine préventive	ROUX (J.)
Médecine du Travail	[illegible] (M.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	[illegible] (E.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	[illegible] (E.)
Parasitologie	M...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
"	KUSS (R.)
"	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	BRUNET (L-O.)
Pathologie expérimentale et comparée	HENRIET (P-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
"	REILGARD (R.)
"	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	SOLSALIER (J-R.)
"	LEBONAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	FABROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEFAGE (P.)
Radiologie médicale	DESCHER (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	M...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	M...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	PARIENTE (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	JOUVEN (J.)
Physiologie	DELOURS (P.)
	SCHERRER (J.)

	MM.
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIS (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB (J-L)
(-	BAUMANN (J.)
(Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)

Physique médicale — KELLERSOHN (L.), DECOURCELLE (L.), ROUSSEAU (J.-Cl.), TUSIANA (M.)

Radiologie médicale — PIGOREAU (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique ostéologique — DENOIS (P.)

Clinique ostéologique chirurgicale (Necker) — REDON (H.)

Clinique cardiologique (Broussais) — SOULIE (P.)

" " (Boucicaut) — LECLERCQ (J.)

Cliniques chirurgicales (Beaujon, Cochin, Hôtel-Dieu, Saint-Antoine, Salpêtrière, Tenon) — LORTAT-JACOB (J.-L.), BAUMGARTEN (J.), LEGER (L.), PATEL (J.), GOSSET (J.), SICARD (A.), OLIVIER (Cl.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) — HENRIE d'AUBIGNE (R.)

" " (Tenon) — PADOVANI (P.)

" " (Beaujon) — CANONICA (J.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades) — FEVRE (M.)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) — DUBOST (Ch.)

Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) — MARTHEY (J.)

Clinique dermatologique (Saint-Louis) — DUFFERAT (P.)

Clinique endocrinologique (Pitié) — DECOURT (J.)

Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades) — LAMY (M.)

Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) — HUGUIER (J.)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) — DEGOS (R.)

Clinique des maladies des enfants (---) — TURPIN (R.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard) — MOLLARET (P.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) — DELAY (J.)

		MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
- - (Cochin)		BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phytisiologie (Laennec)		BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)		SEZE (S.de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)

MM.

Clinique toxicologique (F. WIDAL)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Semeiologie médicale (A.Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Semeiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	ANDRE (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CAROLI (J.) DREYFUS (B.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F.) WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
P*diatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

.../

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologiques	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	GOURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.)Pr.s.Ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (H.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.) LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melles DUROZOY (M.F.) ROBERGE (D.), Dr SHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père

A ma mère

A Monsieur le Professeur DÉROT

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En respectueux hommage

A Monsieur le Docteur CANIVET

Professeur agrégé

Médecin des hôpitaux de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de fidèle et
respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur CALVET

Chirurgien des hôpitaux de Paris

En respectueux hommage.

A ceux qui m'ont fait :

- mes parents
- mes amis
- à ceux qui, sciemment ou non, ont été mes maîtres en pensée et action.

ETUDE DES PRINCIPALES ACQUISITIONS REALISEES DEPUIS 10 ANS DANS LE DOMAINE DES PORPHYRIES

-:-:-:-:-

Le problème des porphyrines et de leur pathologie a été en plein remaniement pendant des années. Il a fallu un immense travail biologique pour comprendre le rôle et la place des porphyrines en physiologie. Il a fallu colliger des observations dans toutes les parties du monde pour avoir une vue complète des porphyrinopathies. Il a fallu mettre au point des techniques sûres pour asseoir un diagnostic biologique irréfutable.

Ces données, si mouvantes hier, se sont décantées et fixées vers 1956, réduisant les risques de tout voir remis en question. Mais des inconnues fondamentales persistaient qui ont obligé les chercheurs à continuer leurs travaux. Des acquisitions cliniques et expérimentales sont ainsi venues grossir la somme de nos connaissances.

On peut dire que certaines de ces découvertes ont pour mérite principal d'approfondir des notions déjà solides. D'autres ont eu pour résultat de mettre en évidence

des problèmes à résoudre que l'on ne soupçonnait pas auparavant. Aucune n'a encore fourni la solution de méconnaissances majeures, au premier chef celle de la nature du mécanisme biochimique responsable de la genèse des porphyries.

Notre intention est d'exposer, dans cet ouvrage, les principales acquisitions obtenues par les travaux effectués depuis dix ans dans le domaine des porphyries. Nous rappellerons d'abord les principales données biologiques concernant les porphyrines en indiquant certaines mises au point effectuées depuis 1956.

L'analyse des notions nouvelles apportées depuis cette date à la clinique et à la physiopathologie des porphyries représentera ensuite l'essentiel de notre étude.

° ° °

P O R P H Y R I N E S

- PRINCIPALES DONNEES BIOLOGIQUES -

. Rappel de la structure chimique

. Principales propriétés physico-chimiques

. Principales techniques de laboratoire employées pour le diagnostic biologique des porphyries

. Taux physiologiques des porphyrines et de leurs précurseurs - Voies d'excrétion.

-:-:-:-:-

- RAPPEL DE LA STRUCTURE CHIMIQUE DES PORPHYRINES

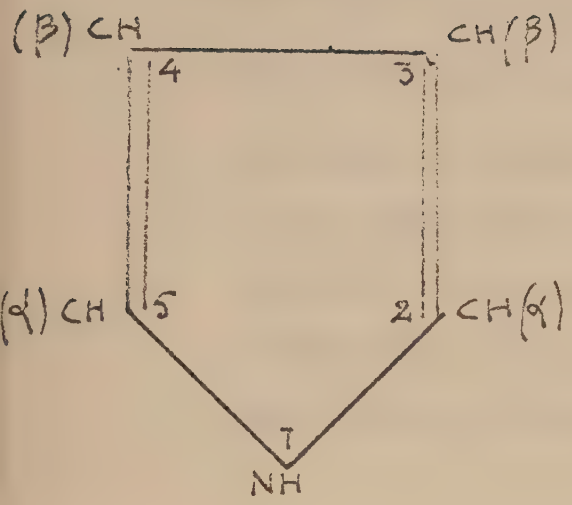
Les porphyrines sont des pigments azotés dont l'importance biologique est extrême. Il sont en effet retrouvés chez tous les êtres vivants. Ils entrent dans la constitution de composés essentiels au métabolisme tels que la chlorophylle et l'hémoglobine. Ils sont retrouvés dans la structure d'enzymes fondamentaux tels que les cytrochromes, les piroxydases, la catalase.

Les porphyrines sont des tétrapyrrylméthènes c'est-à-dire qu'elles sont constituées par quatre noyaux pyrrols (fig. I p.4) réunis entre eux par des ponts méthiniques. L'ensemble forme une chaîne à cycle fermé, ce qui oppose les porphyrines aux pigments biliaires qui sont des composés à chaîne ouverte.

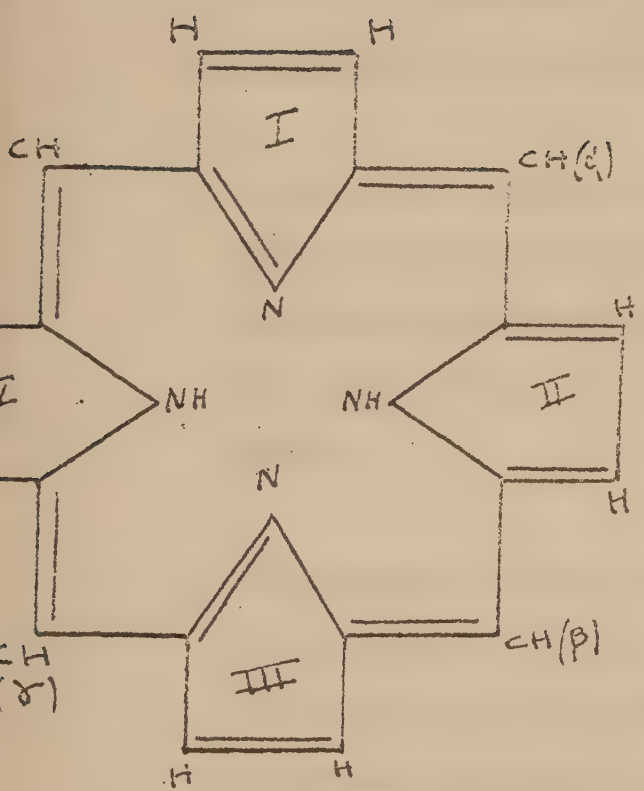
Les schémas de la figure 2 p. 8 représentent les deux formules de la porphine. Ce composé artificiel, le plus simple de la famille, peut être considéré comme le squelette schématique dont toutes les porphyrines dérivent. Ces schémas indiquent la nomenclature universelle de ces dérivés pyrroliques. Ils montrent qu'il est possible d'attribuer deux structures à la porphine. C'est la formule I qui a été retenue comme le vrai squelette polyrinique.

.../

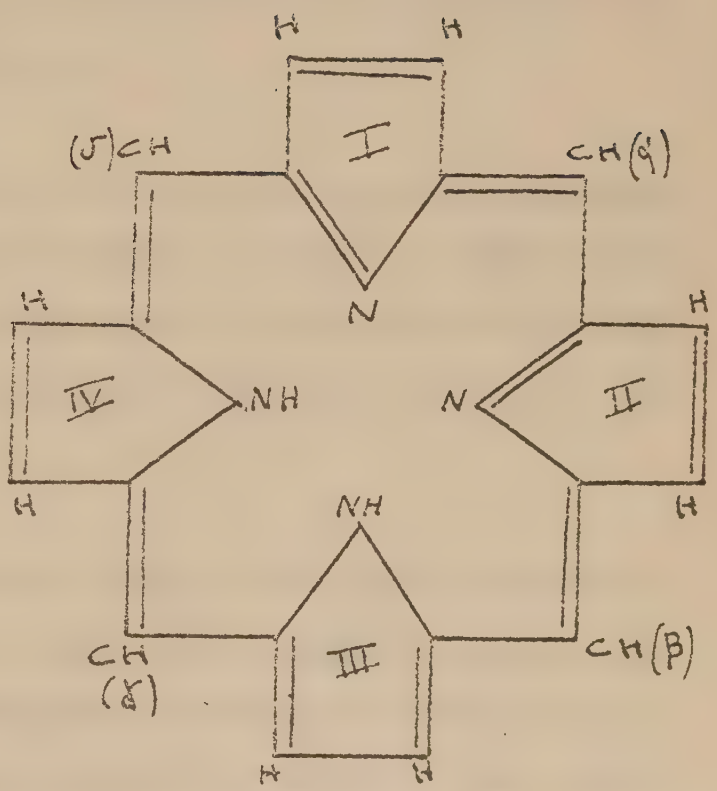
Le Noyau Pyrrolique



n°2

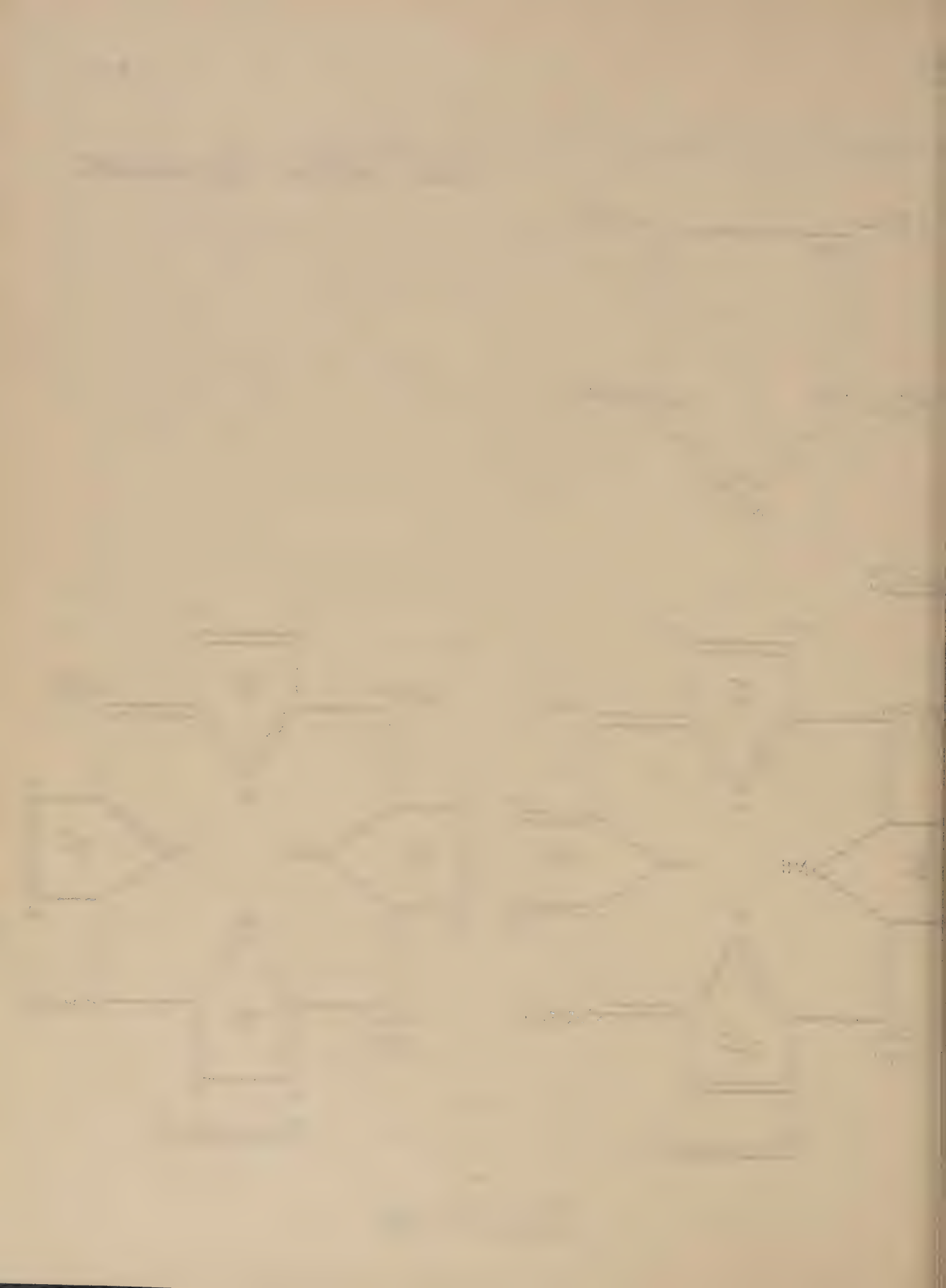


Formule I



Formule II

Porphine



La formule tétrapyrrolique est habituellement schématisée par les moyens suivants dans le but d'une simplification de l'écriture (fig. 3, p 8).

- Les ponts méthiniques sont supprimés.
- Le noyau du pyrrol est uniquement représenté par les positions Béta (position de 1 à 8). Ces positions Béta sont en effet les plus importantes. Il suffit de remplacer l'hydrogène de ces positions par divers radicaux pour obtenir toute la gamme des porphyrines.

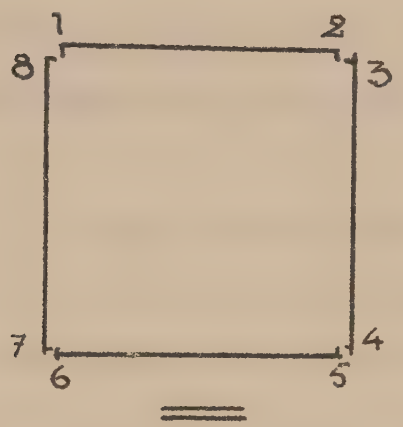
Trois notions essentielles sont à retenir si l'on veut comprendre la classification et la biochimie des porphyrines dites naturelles :

- La première consiste dans le fait que pour une porphyrine présentant des chainons latéraux en Béta, une même formule chimique brute peut correspondre à diverses positions sur ces sommets Béta. Les porphyrines présentent donc des isomères.

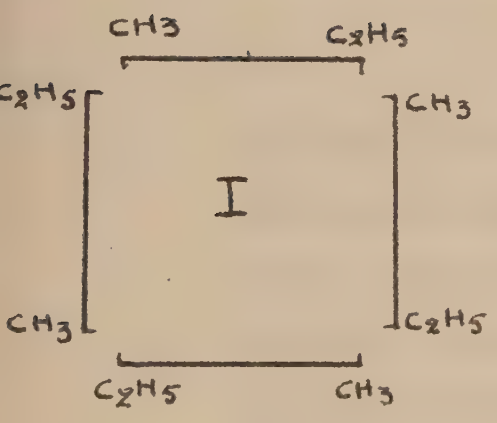
- La deuxième notion consiste dans le fait que le passage d'un isomère à un autre d'une même porphyrine ne peut se faire sans un bouleversement architectural complet de la molécule comprenant une destruction jusqu'au stade monopyrrolique, une rotation de 180° d'un des pyrrols, suivie d'une resynthèse. Dans l'organisme, le passage d'un isomère à l'autre ne se produit pas.

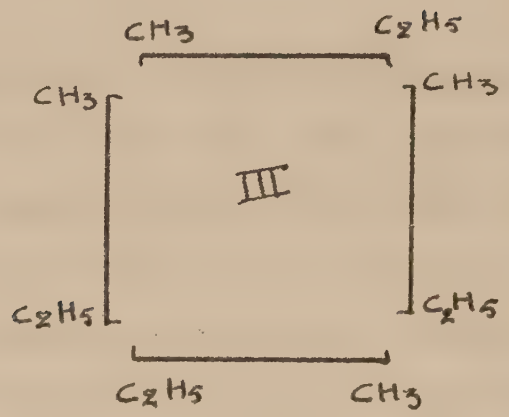
.../

Schématisation des Tétrapyrrols

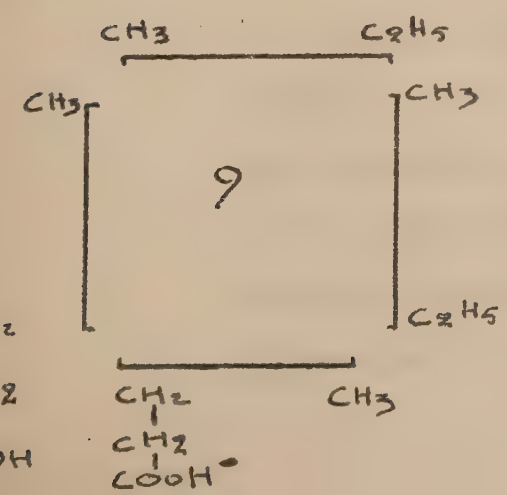


Etioporphyrine



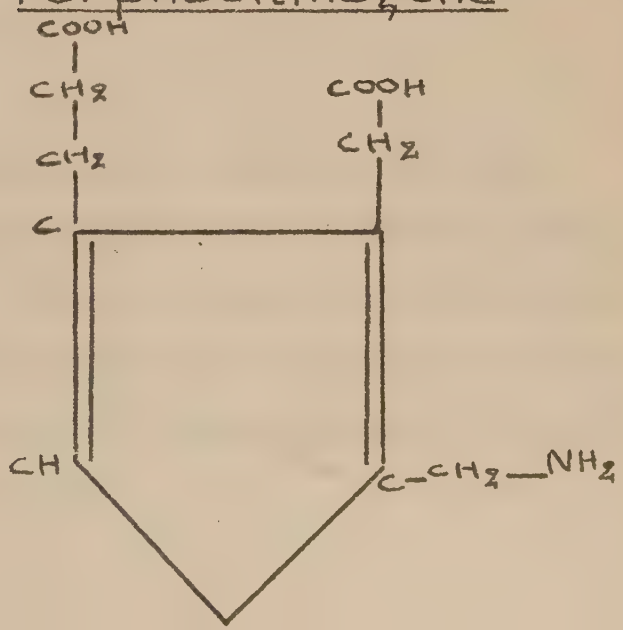


Mesoporphyrine



Porphobilinogène

Figure 6



Les transformations des chainons latéraux peuvent uniquement se produire dans la même lignée isomérique. Ces connaissances ont permis d'établir la lignée évolutive de nombreuses porphyrines dans des isoméries déterminées.

Cette classification nécessite des composés de référence. On emploie l'étioporphyrine quand il existe deux radicaux différents sur les positions Béta et la mésoporphyrine quand il y a substitution par trois radicaux différents. L'étioporphyrine présente quatre isomères et la mésoporphyrine quinze isomères.

Une porphyrine di- ou tri-substituée est ainsi aisément située par rapport à ces deux corps. La protoporphyrine entrant dans la constitution de l'hémoglobine présente ainsi une isomérie dite III 9, c'est-à-dire que la position de ses radicaux méthyles correspond à celle des radicaux méthyles isomère III de l'étioporphyrine (fig.4, p 8 les autres groupements étant disposés comme dans la mésoporphyrine 9 (fig. 5, p 8).

- La dernière notion importante est le fait que les seuls isomères I et III de l'étioporphyrine sont reconnues avoir une existence biologique. L'étude des pigments naturels est ainsi simplifiée. Les trois porphyrines essentiellement concernées dans les porphyries sont l'uroporphyrine, la coproporphyrine et la protoporphyrine.

°

- PRINCIPALES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES PORPHYRINES

Des travaux anciens maintenant classiques les ont parfaitement précisées. Aucun fait saillant n'est venu bouleverser ce chapître. Nous rappellerons seulement que les porphyrines présentent les propriétés suivantes :

Propriétés physiques

- Propriétés optiques
  - . fluorescence rouge en lumière de Wood
  - . absorption dans l'ultra-violet : le spectre dans l'ultra-violet comprend une bande unique aux environs de 400 m u. Cette bande caractéristique est appelée bande de Soret.
  - . absorption dans le visible
- Solubilités dans divers solvants
- Point de fusion caractéristique. La détermination du point de fusion des porphyrines estérifiées est une étape importante de leur analyse biochimique.

Principales Propriétés chimiques

- Ce sont des bases capables de former des sels avec des acides.
- Les atomes d'hydrogène du groupe = NH peuvent être remplaçables par des métaux donnant ainsi des complexes métalloporphyriniques.

.../

On sait que ces propriétés physico-chimiques sont utilisées dans l'isolement et le dosage des porphyrines. Nous terminerons ce paragraphe en soulignant un caractère bien connu de la fluorescence des porphyrines en lumière de Wood. Ce phénomène persiste quand les composés sont intracellulaires sous forme conjuguée. Mais les complexes ferroporphyriniques normaux de l'organisme comme l'hémoglobine ne possèdent pas cette propriété.

° ° °

RINCIPALES TECHNIQUES DE LABORATOIRES EMPLOYEES POUR LE DIAGNOSTIC IOLOGIQUE DES PORPHYRIES

L'isolement et le dosage des porphyrines dans divers milieux biologiques s'appuient aujourd'hui sur des techniques précises qui sont les suivantes :

- passages sélectifs dans divers solvants et à différents Ph.
- chromatographies sur colonne et sur papier
- détermination des points de fusion des esters des porphyrines
- emploi de la décarboxylation
- mesures spectrophotométriques d'absorption et de fluorescence.

Ces méthodes peuvent être retrouvées dans divers ouvrages spécialisés de biochimie. Elles reposent

sur les mêmes principes généraux et ne diffèrent que par des variantes techniques. Elles étaient déjà parfaitement connues en 1956 et ont seulement subi des perfectionnements. Ceux-ci ont consisté en un isolement plus minutieux des porphyrines et dans l'étude plus poussée des porphyrines annexes rencontrées à côté des principales porphyrines naturelles. Nous n'insisterons pas sur ces travaux dont l'intérêt est surtout du domaine de la biochimie pure. Des progrès ont néanmoins été réalisés dans le diagnostic biologique des porphyries.

Le dosage pratique de l'acide delta-amino-lévulique est maintenant aisé. Il est réalisable par plusieurs méthodes.

- SHUSTER (193) -) propose deux techniques :

La première est fondée sur la formation, sous l'action de l'acéto-acétate, d'un dérivé donnant une coloration rouge avec le réactif d'ERLICH dont on mesure la densité optique à 555 m u.

Le principe de la deuxième méthode est basé sur la détermination de l'intensité de la coloration jaune que donne le picrate de l'acide delta-amino-lévulique en milieu chlorhydrique. La densité optique se lit à 450 m u. La méthode à l'acide picrique permet le dosage de l'acide delta-amino lévulique en présence de porphobilinogène.

- GRANICK et VAN DEN SCHRIECK (92) séparent l'acide delta-amino-lévulique du porphobilinogène par chromatographie sur colonne. BERLIN, NEUBERGER et SCOTT (15) emploient la chromatographie sur papier.

- Le dosage quantitatif du porphobilinogène est également entré dans la pratique courante.

Son principe repose sur la détermination de l'intensité de la coloration rouge du dérivé aldéhydique du porphobilinogène, obtenue en pratiquant la technique de WATSON et SCHWARTZ (218).

On détermine la densité optique de ce dérivé à 555 m u. Le taux est exprimé en unités. L'unité correspond à la quantité de porphobilinogène donnant, avec cette technique, une coloration rouge d'une densité optique égale 0,545 à la longueur d'onde de 555 m u. sous une épaisseur de 1 cm.

Certaines précautions techniques restent indispensables. Le dosage doit s'effectuer sur des urines fraîchement émises, avant que le porphobilinogène ne puisse se transformer en uroporphyrine.

Les urines seront recueillies dans un bocal entouré de papier noir. La recherche du porphobilinogène doit être pratiquée le plus rapidement possible. Si cette recherche doit être différée, les urines seront alcalinisées

.../

avec du carbonate de sodium et placées à + 4° C au réfrigérateur.

Il nous paraît indispensable d'utiliser un porphobilinogène cristallisé étalon pour chaque laboratoire sans se contenter du coefficient d'extinction spécifique de RIMINGTON :

$$E = {}^{1\ \%}_{1\ cm,555\ m\ u.} = 1,136$$

qui ne nous paraît valable que pour son propre appareillage.

WATSON (220) conseille l'adjonction de butanol à la phase aqueuse obtenue après que le chloroforme ait été ajouté. Ce composé entraîne avec lui tous les dérivés aldéhydiques connus obtenus avec le réactif d'ERLICH, excepté le dérivé du porphobilinogène. Il propose également de pratiquer un contrôle sur un échantillon avec l'acide chlorhydrique à 22 % en vue de préciser l'existence possible d'une coloration parasite que donnent certains composés comme les mélanogènes avec l'acide chlorhydrique du réactif d'ERLICH.

- Le dosage de la protoporphyrine dans les hématies est maintenant réalisé habituellement par la technique de GRINSTEIN et WATSON (97) qui date de 1945, et dont la valeur s'est confirmée avec le temps. Sa réalisation ne pose plus de problème à un laboratoire entraîné.

.../

- Des années d'application ont confirmé la nécessité d'une procédure d'examen telle que nous allons la rappeler maintenant pour obtenir un diagnostic biologique irr futable.

Les urines de 24 heures doivent être recueillies dans un récipient qui contiendra un antiseptique tel le thymol qui évitera la prolifération bactérienne. Ce récipient sera entouré de papier noir opaque si l'on désire rechercher le porphobilinogène. Les examens devront être pratiqués le plus rapidement possible avant que les porphyrines ne puissent se modifier dans le milieu urinaire. Plusieurs échantillons de 24 heures seront recueillis pour examen, les émissions de porphyrines variant fréquemment en quantités d'un jour à l'autre.

Une première étape consistera à pratiquer des épreuves relativement simples jusqu'au lit du malade. Si leur technique est parfaite, leur positivité permettra déjà d'affirmer l'existence d'une porphyrinurie pathologique, voire d'une porphyrie.

Ces épreuves sont les suivantes :

- étude de la coloration des urines : sur des échantillons. On étudiera la couleur des urines à l'émission et après ébullition pendant trente minutes ou exposition pendant 24 heures à la lumière solaire.

- étude de la fluorescence de l'urine avec un spectroscope à main ;
- étude de la fluorescence de l'urine avec un appareil portatif émettant la lumière de Wood ;
- la réaction du porphobilinogène systématique. Sa positivité affirme la porphyrie aigue intermittente. Sa valeur est donc très grande sous réserve d'une technique parfaite. La technique employée est celle de WATSON et SCHWARTZ (218 Nous avons vu plus haut les modifications qui ont été apportées à cette méthode.

Ce test permet de mettre en évidence des quantités anormales de porphobilinogène. Les urines contenant des quantités normales de ce corps donnent une réaction négative.

Ces épreuves peuvent se révéler positives ou négatives. Elles ne doivent jamais à elles seules emporter la décision. Seule une étude qualitative et quantitative détaillée des porphyrines par un laboratoire équipé et entraîné à cette chimie permet d'obtenir des résultats hors de soupçon.

Cet examen biochimique des urines reste la clef du diagnostic dans la majorité des cas, mais il ne permet pas la reconnaissance de toutes les porphyries. On connaît en effet depuis peu des porphyrias à urines normales et dont le diagnostic repose sur le dosage de la porphyrinémie globulair

.../

Nous verrons plus loin ces variétés de porphyrinopathies dont la fréquence est loin d'être négligeable.

Le dosage des porphyrines sanguines doit donc être aisément demandé si le contexte clinique justifie cette investigation.

° ° °

TAUX PHYSIOLOGIQUES DES PORPHYRINES ET DE LEURS PRECURSEURS ACTUELLEMENT ADMIS - VOIES D'EXCRETION

Les méthodes actuelles d'isolement et de dosage des porphyrines peuvent être considérées comme étant au point. Leurs résultats sont maintenant dignes de confiance, mais à la condition essentielle que le manipulateur ait une grande expérience technique. En effet, les sources d'erreurs sont innombrables quand on aborde la pratique de ces dosages. Elles faussent parfaitement les résultats de méthodes qui ne prêtent pas à discussion. Ce fait nous paraît devoir être rappelé au clinicien non chimiste qui aura à interpréter les chiffres donnés par un laboratoire plus ou moins spécialisé.

Les auteurs compétents donnent des valeurs qui se recoupent. On peut accepter les taux suivants :

- L'acide delta-amino-levulique et le porphobilinogène sont éliminés dans les urines aux taux respectifs de 1 à 2 mg pour des urines de 24 heures ;

- Les urines présentent en plus de ces deux précurseurs une porphyrinurie physiologique, constituée en sa quasi-totalité par la coproporphyrine. Il n'existe pas de protoporphyrinurie physiologique. L'uroporphyrine est également absente des urines. Sa présence doit être considérée comme pathologique, bien qu'on ait pu la signaler à l'état de traces dans les urines de sujets normaux.

La coproporphyrinurie est en fait une élimination urinaire de coproporphyrinogène que le dosage transforme en coproporphyrine que l'on dose. La porphyrinurie physiologique est ainsi de 10 à 150 ug par 24 heures, formée pour les 3/4 d'isomère I et pour 1/4 d'isomère III.

- Les matières fécales présentent normalement des porphyrines. Le foie élimine physiologiquement par la bile la coproporphyrine et la protoporphyrine libre. Le premier composé est retrouvé dans les fécès aux chiffres de 7 à 25 ug par gramme de poids sec et le deuxième à des taux de 25 à 80 ug par gramme de poids sec.

- Dans le sang : la quasi-totalité des porphyrines libres est concentrée dans les hématies. Celles-ci contiennent pour 100 ml de globules rouges 30 à 70 ug de protoporphyrine libre et 5 à 10 ug de coproporphyrine. Le plasma contient des porphyrines aux taux infimes de 0 à 0,7 ug/ 100 ml (189). Il n'existe pas normalement de porphyrines liées aux protéines (232).

ETUDE DES PRINCIPALES ACQUISITIONS CLINIQUES

-:-

Le progrès de nos connaissances est incontestable dans le domaine de la clinique. Des données anciennes controversées sont définitivement confirmées. De nouveaux cadres nosologiques ont été d'emblée précisés en s'affirmant. Chaque année qui passe est marquée par de nombreuses publications sur les porphyries. Certaines d'entre elles sont l'oeuvre d'auteurs qui n'hésitent pas à se servir des découvertes biologiques, les plus récentes touchant parfois des secteurs très éloignés du domaine des porphyrines. Les constatations obtenues sont parfois surprenantes par leur caractère inédit. Quelle que puisse être leur valeur réelle, qui reste à prouver, elles constituent toujours une source féconde d'hypothèses de recherche, permettant d'espérer bientôt un accroissement considérable de nos connaissances.

-:-:-

G E N E R A L I T E S

DEFINITION ACTUELLE DES PORPHYRIES

Les porphyries étaient considérées jusqu'à ces derniers temps comme des maladies dysmétaboliques liées à une anomalie génétique et dont la signature était apportée par la présence d'uroporphyrine dans l'urine. Toutefois, les recherches récentes ont conduit à constater que les traits de cette définition ne peuvent pas être maintenus de manière aussi catégorique :

1°) Parce que, comme on l'a rappelé plus haut, l'uroporphyrine peut constituer, à l'état de traces, un constituant normal de l'urine. On ne peut donc plus considérer que c'est sa présence qui caractérise la porphyrie. Il n'empêche que dans la pratique la constatation d'une quantité dosable de ce pigment est bien le fait des porphyries et d'aucune autre maladie.

2°) Parce que l'on connaît aujourd'hui certains types de porphyrie dans lesquels on ne décèle pas d'uroporphyrine dosable dans l'urine. Nous les étudierons plus loin.

.../

3°) Parce que l'on a constaté que des porphyries ayant tous les caractères d'authenticité peuvent survenir à la suite d'une cause précise, échappant à la notion de maladies primitives et d'états liés à une anomalie génétique. C'est le cas des porphyries secondaires que nous verrons également plus loin.

Ces faits expliquent les nombreuses classifications aujourd'hui proposées qui tentent de recouvrir l'ensemble des constatations cliniques et biochimiques. Elles nous paraissent prêter à discussion dans leur ensemble. Nous préférons conserver la définition classique rappelée plus haut, en introduisant un premier corollaire atténuant ce qu'il y a de trop absolu dans la présence ou l'absence de l'uroporphyrine dans l'urine, et un second corollaire qui tienne compte de ce que le caractère primitif et autonome de ces maladies peut comporter des exceptions.

° ° °

CLASSIFICATION DES PORPHYRIES EN 1967

La pluralité des porphyries est maintenant une certitude pour tous les auteurs. Une classification solide et complète de ces affections reste encore à trouver.

La multiplicité des combinaisons entre les manifestations cliniques et biochimiques, notre ignorance persistante, des mécanismes biochimiques fondamentaux expliquent la variété des classifications proposées selon que les auteurs mettent l'accent sur tel ou tel trait particulier clinique ou biochimique (203-212). Ils ont néanmoins presque tous adopté la subdivision des porphyries qui repose sur les conceptions pathogéniques de WATSON. On sait que cet auteur a, en 1954, distingué deux types de porphyries :

- la porphyrie erythropoiétique qui correspondait à la maladie de GUNTHER ;
- la porphyrie hépatique qui correspondait aux autres formes de porphyries.

La porphyrie erythropoiétique est caractérisée par la localisation de la fluorescence rouge en lumière de Wood aux éléments cellulaires de la série rouge de la moelle osseuse, tandis que cette fluorescence prédomine sur le tissu hépatique dans les porphyries hépatiques.

Depuis 1954, de nouvelles formes de porphyries présentant une fluorescence de types erythropoiétiques ont été découvertes. Les porphyries hépatiques se sont scindées en formes de plus en plus nombreuses. Mais la classification de WATSON paraît toujours acceptable.

.../

Nous avons adopté la classification du Docteur CANIVET qui ne prétend pas obéir à des conceptions pathogéniques, excepté celle de WATSON, et se fonde uniquement sur des constatations cliniques.

Cette classification est la suivante :

Dr. CANIVET (1966)

I - PORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE

1 - Porphyrie congénitale erythropoiétique

2 - Protoporphyrie erythropoiétique

3 - Coproporphyrie erythropoiétique ?

II - PORPHYRIES HEPATIQUES

1 - Porphyrie aigue intermittente

2 - Coproporphyrie héréditaire idiopathique

3 - Mixte

4 - Variegata

5 - Cutanées

a) porphyrie cutanée dite tardive de l'adulte fréquemment induite par l'éthylisme, diverses affections hépatiques. La porphyrie des Bantous constitue un sous-groupe.

b) secondaires : dues à

. toxiques - hexachlorobenzène

. hémopathies diverses

. hépatomes

c) héréditaire et familiale.

I - FREQUENCE DES PORPHYRIES - STATISTIQUES RECENTES

Plusieurs milliers d'observations de porphyries sont maintenant connues. Ces maladies, si elles restent rares, ne doivent donc plus être considérées comme des raretés. Tout praticien est susceptible d'en rencontrer. Il lui faut devenir "porphyrin conscious" selon le mot de RIMINGTON.

Le Docteur CANIVET a bien voulu nous fournir la liste des cas dont il a pu s'occuper. Elle nous semble pouvoir être considérée comme une des statistiques européennes les plus complètes.

Nous désirions initialement colliger les publications éparses dans le monde concernant un ou quelques cas pour les unir à certaines statistiques étrangères très importantes numériquement et à notre propre statistique en vue d'obtenir une statistique globale des porphyries.

Notre travail nous a permis les conclusions suivantes :

- Une liste exhaustive de tous les cas mondiaux de porphyries est très difficile, sinon impossible, à dresser actuellement, alors que celà était relativement facile vingt ans auparavant.

.../

Les quelques milliers de cas de porphyries signalés jusqu'à maintenant permettent d'affirmer que les porphyries sont seulement peu fréquentes. Une statistique numérique des porphyries ne présente actuellement d'intérêt qu'à l'échelle des formes rares.

- Les statistiques mondiales confirment l'universalité des porphyries et la prédominance des cas dans certaines contrées : Suède, régions alpines, Afrique du Sud. Ce dernier pays est particulièrement intéressant. Sa population est composée principalement par deux ethnies blanche et noire, séparées par une ségrégation rigoureuse. L'enquête statistique a montré qu'elles présentaient dans l'ensemble des formes différentes de porphyries.

Par ailleurs, une comparaison entre la fréquence des formes cutanées dans ce pays ensoleillé par rapport à la Suède, qui l'est peu et où ces formes sont rares, a amené WALDENSTROM à soulever le problème du rôle d'un ensoleillement prolongé dans la genèse des formes cutanées. Nous sommes amenés à penser que des statistiques menées selon des paramètres ecologiques seraient sûrement très profitables.

Notre statistique personnelle comporte un recrutement de 76 cas de porphyries dont l'origine provient des diverses régions de la France et qui ont été étudiées

au cours de la période s'étendant de 1947 à 1966. Notre statistique peut donc fournir un aperçu assez fidèle de la fréquence des porphyries selon leurs différentes variétés, en France.

Statistiques de 76 cas de porphyries

Porphyrie congénitale	3 cas
Porphyrie aigue	36 cas
Porphyrie cutanée adulte	35 cas
Porphyrie mixte	2 cas

Elle peut permettre les constatations suivantes :

- Les porphyries hépatiques paraissent les plus fréquentes. Il s'agit surtout de porphyries aigues (36 cas) et de porphyries cutanées de l'adulte (35 cas) ;

- Les porphyries secondaires (aucun cas) et mixtes (2 cas) sont les plus rares ;

- Les porphyries congénitales de GUNTHER restent très rares. Nous ne connaissons dans notre pays, en dehors de nos trois cas, que celui qui a été présenté par GAJDOS, HARTLEY LAUSECKER en 1963 (66).

Nous ne possédons pas d'observation de protoporphyrie erythropoiétique. Il n'en sera sûrement pas ainsi très long-

.../

temps. La constatation de la fréquence croissante des cas étrangers alors que la maladie est bien connue depuis cinq ans seulement, le fait qu'un auteur français, M. GAJDOS, puisse déjà faire état de plusieurs observations de protoporphyries erythropoiétiques, nous autorisent à penser que cette lacune sera bientôt comblée par le simple jeu de la fréquence statistique.

°°°°°

ACQUISITIONS REALISEES DANS LES DIVERSES FORMES DE PORPHYRIES

Rappel des principales données cliniques connues en 1956.

La porphyrie erythropoiétique se réduisait à la porphyrie congénitale de GUNTHER. Son caractère génétique récessif était connu. SCHMID venait d'exposer ses critères diagnostiques qui sont :

- Apparition en bas-âge de laphotosensibilisation cutanée se traduisant par des lésions bulleuses de la peau ;
- Absence de syndrome abdominal et neurologique ;
- Excrétion, dès la naissance ou dans la première enfance, d'urines rouges, renfermant une quantité excessive d'uroporphyrine et de coproporphyrine, mais sans augmentation de porphobilinogène ;
- Couleur brunâtre des dents donnant une fluorescence en lumière de Wood (erythrodontie).
- Hypertrichose et hirsutisme
- Splénomégalie accompagnée le plus souvent d'anémie hémolytique

.../

L'existence d'une anémie dans cette maladie était donc reconnue mais elle restait au second plan de la symptomatologie et de l'évolution. La fluorescence médullaire était également connue. Le pronostic vital était considéré comme relativement favorable. La gravité des infections intercurrentes était soulignée par tous. Le principal facteur de gravité résidait dans le grave préjudice esthétique et fonctionnel.

Les porphyries se résumaient, en fait, dans la porphyrie aigue intermittente et les porphyries cutanées tardives.

La porphyrie aigue intermittente avait déjà fait l'objet d'études approfondies et commençait à être bien connue. Mais des incertitudes persistaient. Son caractère génétique dominant n'était pas encore formellement établi. Le syndrome abdominal était déjà bien "débrouillé". Le syndrome neurologique achevait de se préciser sur le plan séméologique. Les syndromes psychiques et cardio-vasculaires commençaient à être approfondis, les formes latentes étaient considérées comme des raretés. Les auteurs s'accordaient à considérer le pronostic vital comme sévère étant donné la léthalité des formes neurologiques respiratoires de la maladie.

.../

Les porphyries cutanées tardives venaient de faire l'objet d'une mise au point par BOLGERT et CANIVET en 1952. La porphyrie cutanée secondaire induite par l'hexachlorobenzène venait de faire son apparition en 1956, en Turquie.

° ° °

Les progrès réalisés depuis cette époque dans le domaine de la clinique sont incontestables.

- PORPHYRIES ERYTHROPOIETIQUES

I - Porphyrie congénitale de GUNTHER

Les données génétiques se sont accrues de la notion de consanguinité chez les ascendants qui est maintenant signalée comme fréquente (201).

Cette variété reste encore très rare. Le nombre de cas mondiaux recensés depuis la découverte de la maladie et répondant aux critères de SCHMID ne dépasse pas aujourd'hui 60.

La statistique de GOLDBERG et RIMINGTON (81) établie en 1962 relève 50 cas.

.../

Depuis cette statistique, nous avons noté les cas suivants dont aucun n'est inclus dans la série de 1962.

JSO-PREVITI	Italie	1960	un cas	(34)
ORELLA	Italie	1963	deux cas	(154)
TERJI	Inde	1963	un cas	(36)
OS, GAJDOS-TOROK LEY B., LAUSECKER	France	1963	un cas	(66)
S	U.S.A.	1964	un cas	(98)
ER - VILJOEN	Afri.Sud	1965	un cas	(128)

90 cas ont été retrouvés par SCOLARI et PRATO (195). Mais ils sont fondés sur la semeiologie décrite par GUNTHER.

Ce relevé est moins rigoureux et plus sujet à caution, certaines observations étant probablement des cas de porphyrie cutanée tardive à révélation précoce.

La symptomatologie fondamentale de SCHMID s'est enrichie de divers symptomes reconnus actuellement comme fréquents :

- l'alopécie qui coexiste souvent avec l'hirsutisme
- les lésions oculaires : une conjonctivite, une kératite, une iritis, exceptionnellement un leucome ou une synéchie postérieure sont souvent signalés. Les séquelles de certaines de ces lésions peuvent être fonctionnellement graves

La splénomégalie est reconnue constante. Elle peut n'être pas cliniquement décelable ; elle est le plus souvent importante, aisément palpable.

L'anémie est un signe qui manque rarement. Elle est actuellement l'objet de nombreux travaux dont les résultats semblent présenter un grand intérêt.

L'anémie est ordinairement de type hémolytique. Une hypochromie satellite est fréquente. Les chiffres de la siderémie sont variables avec les observations, pouvant être normaux, abaissés ou augmentés.

Les récentes études isotopiques (203, 238) paraissent démontrer qu'il existerait, en fait, deux populations de globules rouges. L'une représenterait la lignée normale, l'autre serait pathologique. Son caractère essentiel serait une lyse précoce intermittente de ses éléments. Le caractère discontinu de ce phénomène peut peut-être expliquer que l'on ait pu retrouver une survie normale des hématies dans certaines observations.

Cette hémolyse est attribuée par GROSS (98) à une cause intracorpusculaire qui serait la résultante d'une erythropoièse inefficace (ineffective erythropoiesis).

.../

ZAIL (238) a constaté qu'en phase hémolytique, les lysats d'hématies du malade fabriquent de la coproporphyrine I, alors qu'en phase anhémolytique, les lysats fabriquent de la coproporphyrine III normale. Il semble donc exister une relation entre l'anémie hémolytique et le trouble du complexe enzymatique uroporphyrinogène-isomerase-P.B.G.-désaminase.

Des observations où il est survenu une anémie grave conduisant à la mort sont connues depuis longtemps. Ce trouble hématologique sévère est la justification de la splenectomie précoce visant à la combattre qui a pu être proposée. L'argument pathogénique avancé est la possibilité d'un hypersplénisme grave secondaire aux troubles de l'hématopoièse, évoluant ensuite pour son propre compte.

On peut maintenant apprécier, avec un recul de temps satisfaisant, les résultats de la splenectomie dans les quelques cas où elle a été pratiquée. Ils sont peu satisfaisants dans l'ensemble. Une amélioration transitoire des signes cliniques et biologiques a pu être constatée, mais ceux-ci ont persisté retrouvant souvent leur intensité initiale, en particulier l'anémie.

.../

L'ensemble des dernières constatations cliniques et expérimentales paraît donc plaider contre une responsabilité prédominante d'un hypersplénisme dans la genèse de l'anémie.

Le pronostic classique de la porphyrie congénitale de GUNTHER est encore accepté par la majorité des auteurs car son traitement n'est pas encore découvert. L'évolution spontanée est donc toujours considérée comme relativement favorable sur le plan vital. " Certains cas ont pu at-
" teindre le seuil de la vieillesse. La plupart meurent à
" un âge relativement jeune d'une infection intercurrente." BENARD - GAJDOS 1965 (12). Il nous paraît probable que ces notions classiques seront sûrement l'objet d'une révision car elles reposent sur un nombre restreint de cas suivis de bout en bout. Lorsque ceux-ci se multiplieront, des notions évolutives encore méconnues se feront jour, que l'on ne soupçonne pas. L'importance que prend actuellement l'anémie sur le plan pronostique, alors que celle-ci ne paraissait jouer qu'un rôle de second plan, est déjà un exemple du premier bouleversement des données évolutives classiques.

Nous avons la chance exceptionnelle de suivre trois cas de porphyrie congénitale qui possèdent le double avantage d'avoir été parfaitement suivis depuis 20 ans et de paraître résumer presque toutes nos connaissances en ce domaine.

Une publication détaillée devant leur être bientôt consacrée dans une revue médicale française fort répandue, nous nous contenterons d'exposer ici les principales lignes du tableau que ces trois malades présentent.

Jean, Yvette et Jules B..... sont nés respectivement en 1938, 1939 et 1940. Leurs sept frères et soeurs sont vivants et absolument indemnes. L'ensemble de la famille n'a jamais présenté et ne présente pas d'autre cas de porphyrie. Un mariage consanguin, sur lequel nous manquons de précisions, est retrouvé chez un trisaïeul du côté paternel.

- Les critères de SCHMID existent chez les trois malades.
- L'alopécie touche les deux frères et également la soeur.

En 1958, il est noté chez Jean une splénomégalie, un hémogramme normal et une survie normale des hématies à l'épreuve du Cr.51. A la même époque, la splénomégalie n'est pas retrouvée à l'examen d'Yvette. L'hémogramme et l'épreuve au Cr 51 fournissent des résultats normaux. L'examen de Jules décèle, par contre, une splénomégalie et une diminution de la survie des hématies à l'étude isotopique.

En 1958-1959, la splenectomie est pratiquée chez les trois patients. Elle révèle qu'Yvette était également

porteuse d'une grosse rate. Elle va entraîner chez les trois malades une diminution transitoire de la porphyrinurie qui reviendra bientôt aux chiffres antérieurs. Le seul gain clinique consistera en une amélioration du développement statural. Le syndrome cutané ne sera en rien modifié et continuera à évoluer.

Les malades ont été revus en mars 1967.

L'eutrophie générale est satisfaisante. L'état trophique des régions exposées au soleil est par contre désastreux, particulièrement chez les aînés qui n'ont appris que tardivement à se protéger. Le visage et les mains sont le siège de lésions distrophyques et mutilantes impressionnantes. Les lésions sont plus modérées chez Jules qui s'est protégé plus précocement. Les poussées bulleuses sont moins intenses et plus rares. Ce fait est surtout dû à ce qu'ils savent maintenant parfaitement fuir un soleil dangereux.

Des lésions oculaires existent chez les malades. Jean présente une hyperhémie conjonctivale un ectropion cicatriciel, des lésions sclérales. Il en est de même chez Yvette, excepté l'ectropion. Jules présente des lésions sclérales débutantes. Le fond d'oeil et la vision sont retrouvés normaux dans les trois explorations..

.../

Les malades signalent des infections saisonnières intercurrentes dont la fréquence et l'intensité paraissent identiques à celles que l'on peut trouver chez des sujets sains.

L'uroporphyrinurie est toujours présente, massive. Les urines émises sont couleur rouge-porto.

L'enquête hématologique est reprise en collaboration avec le service du Professeur JEAN BERNARD et le Docteur NAJEAN. Ses données sont particulièrement instructives. Une anémie hémolytique est retrouvée chez Jean, Yvette et Jules. L'étude immuno-hématologique révèle de plus, chez Jean, une sérologie d'anémie hémolytique immunologique. Le test de COOMBS direct est positif et de type I G.

L'étude isotopique prouve chez les trois malades l'existence d'un trouble de l'erythropoièse avec hémolyse précoce. Ces résultats concordent donc avec ceux qui sont fournis par les autres auteurs.

Sur le plan évolutif, le cas des malades B.... permet les conclusions suivantes :

- La splenectomie n'a pas enrayé l'évolutivité spontanée de la maladie. Le syndrome cutané, la porphyrinurie pathologique persistent inchangés. L'anémie hémolytique affirme toujours sa présence. L'efficacité de la splenectomie

paraît donc illusoire.

- La porphyrie congénitale est compatible avec des activités physiques et psychiques satisfaisantes. Le psychisme des malades est absolument normal. Les infections ne paraissent pas être plus fréquentes et plus sévères chez ces malades porphyriques, contrairement à la notion classique. Le pronostic oculaire paraît devoir être reconsidéré. Le retentissement sur la vision de la porphyrie de GUNTHER mérite une plus grande considération. Nous avons vu que nos trois malades présentent au niveau de l'oeil des lésions anatomiques sinon des troubles fonctionnels . Notre intention est de refaire un bilan oculaire dans quelques années, si celà reste possible.

- Les problèmes psychologiques de ces malades méritent l'attention des médecins. Cette maladie éprouve intensément la sensibilité des sujets atteints. Leur crainte du soleil réduit leur champ d'activité dans le temps et l'espace. Leur vie professionnelle est considérablement handicapée par la mutilation de leurs mains et leur habitus désobligeant pour d'éventuels employeurs. Ce préjudice esthétique compromet obligatoirement leur vie affective. Les cas de porphyriques mariés sont exceptionnels (201). Nos trois patients, dont deux au moins ont largement atteint l'âge du mariage, sont toujours célibataires. Ils avouent avoir fait leur deuil

d'un éventuel confusion. Des problèmes de reclassement scolaire et professionnels doivent être soulevés si l'on ne désire pas faire de l'état de paria une modalité évolutive des porphyries de GUNTHER.

* * *

II - La protoporphyrie erythropoïétique

représente en plus une acquisition récente

Découverte en 1953, cette variété a été définitivement individualisée en 1961 par MAGNUS, JARRETT, PRATHER et WATSON (142).)

La fréquence apparaît grande puisqu'en 1966, près de 75 cas ont déjà été recensés (42).). Notre statistique n'en comporte pas encore l'exemple.

Cette maladie est héréditaire et familiale, probablement transmise sur le mode dominant (99).-). Elle comporte des formes latentes où la tare ne se manifeste que par une hausse des taux de protoporphyrine globulaire et fécale.

.../

La symptomatologie clinique est essentiellement représentée par une urticaire solaire dont le début remonte à l'enfance. Cette éruption est très photosensible. Son caractère très prurigineux explique la fréquence des lésions de grattage.

L'existence de bulles, d'hypertrichose, de signes abdominaux et neurologiques n'a jamais été signalée. L'anémie est le plus souvent absente. Le développement somatique et intellectuel reste normal.

La signature du trouble du métabolisme des porphyrines consiste dans la hausse souvent très importante du taux erythrocytaire (jusqu'à plusieurs milliers de microgrammes) et du taux fécal de la protopporphyrine ainsi que dans l'apparition de ce pigment dans le plasma sanguin.

Les urines sont strictement normales, ce qui explique la découverte tardive de la maladie et sa méconnaissance jusqu'en 1961. La fluorescence rouge des globules rouges sous lumière de Wood atteste de leur grande richesse en protoporphyrine libre.

L'étude hématologique est en général négative. La survie des globules rouges est normale. La sidérémie, parfois abaissée, est le plus souvent normale.

.../

La maladie ne paraît pas engager le pronostic vital. Le seul handicap est constitué par le retour de l'éruption cutanée à chaque printemps.

Une thérapeutique indiscutable de la protoporphyrie erythropoiétique reste à découvrir. L'inosine a été proposée par certains auteurs (68) qui lui attribuent une certaine efficacité que d'autres (99) contestent.

° ° °

III - La coproporphyrie erythropoiétique congénitale

représente une troisième forme de porphyrie erythropoiétique

La publication princeps date de 1964. Elle est due à HENNICHIAN et CLOTTEN (106). Depuis cette observation, il n'a pas été signalé de cas nouveaux.

Les auteurs relatent les faits suivants :

Les sujets touchés sont une femme et sa fille âgée de 22 ans. Le père est indemne. Une transmission de l'affection sur le mode dominant à pénétrance variable est donc probable.

Les signes cliniques consistent dans l'apparition, à la lumière solaire, d'une éruption constituée par un erythème et un gonflement extrêmement prurigineux. Il s'agit donc d'une urticaire solaire. Cette éruption est isolée, sans autre symptome apparent. Son évolution est transitoire.

Le diagnostic repose sur le dosage de la coproporphyrine globulaire qui va révéler un accroissement considérable (plus de cent fois le chiffre normal) du taux de coproporphyrine III.

Cette anomalie contraste avec le chiffre normal des coproporphyrines urinaires et fécales et une augmentation modérée de la protoporphyrine globulaire. Le foie apparaît indemne cliniquement et biologiquement. Il n'existe ni anémie, ni trouble du métabolisme du fer. La réalité de cette forme demande à être confirmée.

°
°° °°
°

PORPHYRIES HEPATIQUES

I - La Porphyrie aigue intermittente :

Cette forme est maintenant connue de façon détaillée grâce à des milliers d'observations recueillies dans le monde entier et dont le nombre croît tous les ans.

De brillants travaux touchant la clinique, la biologie et la génétique de cette maladie ont permis de résoudre des faits longtemps imprécis. Ils ont naturellement mis en évidence des manifestations cliniques absolument méconnues jusqu'ici et dont il faut d'emblée souligner le grand intérêt doctrinal.

La dénomination classique de porphyrie aigue intermittente est démentie par les faits qui prouvent qu'il s'agit d'une porphyrie chronique à recrudescence intermittente.

Le caractère génétique de l'affection est maintenant certain. La disposition particulière existe dès la naissance. La transmission s'opère sur le mode dominant et est indépendante du sexe (82).).

.../

Le caractère familial souvent évident doit toujours être recherché par une étude généalogique de la famille d'un sujet atteint. Cette enquête a permis de mettre en évidence de nombreux cas de porphyries latentes. Celles-ci ne sont plus maintenant des raretés.

La fréquence de la porphyrie dite aigue est estimée actuellement à 1,5 - 4 pour 100 000 personnes. Sa répartition apparaît mondiale. Les pays les plus fréquemment atteints sont la Suède et l'Afrique du Sud.

La symptomatologie s'est considérablement enrichie. Les classiques syndromes abdominal et neurologique se sont précisés. Les syndromes psychiques et cardio-vasculaires, les formes latentes ont acquis droit de cité. La possibilité de la survenue d'un syndrome de SCHWARZ- BARTTER au cours des porphyries s'est révélée à notre connaissance.

Les facteurs déclenchant ou favorisant les poussées aigues sont mieux connus. Leur liste continue de s'allonger. Les règles, les états fébriles, les traumatismes affectifs jouent un rôle certain. Le rôle inducteur majeur de certaines thérapeutiques est pleinement prouvé. Nous indiquerons leur dénomination lorsque nous aborderons les formes latentes.

.../

- Le syndrome abdominal caractérisé par la tria de , douleurs abdominales, vomissements, constipation est enrichi par des symptômes fréquents qui peuvent faire errer le diagnostic. L'absence de signes physiques objectifs est classique et habituelle. Mais des cas ont pu s'accompagner, sinon de contraction abdominale vraie, pour le moins de "tension importante" de la paroi (1 .-). Celà est également vrai pour des tableaux pseudo-occlusifs avec présence de niveaux liquidiens à la radio.

Une fièvre modérée, une légère hyperleucocytose se rencontrent également dans ces tableaux abdominaux des porphyries aigues. Certaines formes abdominales pures peuvent ainsi être source de problèmes angoissants en urgence.

- Le syndrome neurologique a été l'objet de mises au point nombreuses. Certaines d'entre elles représentent une exposition précise de la semeiologie nerveuse des porphyries aigues qui a peu de chances d'être remise en question. Nous ne pouvons que conseiller au lecteur la lecture de ces ouvrages (131).

Deux notions particulièrement importantes ont pu ainsi être mises en exergue.

.../

La première concerne l'évolution des paralysies porphyriques lors des poussées aigues. Leur extension ascendante dans un syndrome de LANDRY est reconnue être rare. La progression des troubles moteurs emprunte habituellement le mode extenso-progressif. " La généralisation ne se fait pas de proche en proche de façon régulière et symétrique. La succession des atteintes est, au contraire, essentiellement désordonnée ". LAPRESLE 1959 - Thèse de Doctorat.

Mais le progrès le plus important dans le domaine neurologique a consisté dans l'application des techniques modernes de réanimation aux formes respiratoires de la porphyrie aigue.

Le traitement actuel des insuffisances respiratoires aigues, qui avait déjà diminué la mortalité des polyomyélites, a été étendu aux paralysies respiratoires porphyriques. Il permet d'obtenir la survie des porphyriques dans l'immense majorité des cas. La mortalité a décru par ce fait d'une façon considérable depuis ces dernières années. Le pronostic général des porphyries aigues peut donc être considéré maintenant d'un oeil moins pessimiste.

.../

- Le syndrome psychique a également fait l'objet de nombreux travaux depuis dix ans qui ont particulièrement enrichi sa symptomatologie.

Les manifestations psychiques sont reconnues être presque constantes si l'on met en évidence les formes atténuées. Elles sont caractéristiques par leur polymorphisme et leur caractère atypique. Les troubles portent essentiellement sur la sphère instinctive. Les modification du caractère sont une des expressions mineures du syndrome, précédant souvent les poussées abdominales et nerveuses. Les troubles de l'humeur sont également fréquents. Une conduite suicidaire est fréquemment notée par les auteurs.

Les troubles pithiatiques connus depuis longtemps (WALDENSTROM 1937) sont fréquemment signalés.

Les auteurs de neuro-psychiâtrie se sont attachés aux formes présentant des troubles d'allure psychotique qui étaient auparavant peu connus. Le syndrome psychique s'est accru de manifestations telles que :

- épisodes aigus confuso-onirique avec hallucinations ;
- syndrome de KORSAKOFF
- aspects délirants
- tableaux pseudo-schizophréniques.

.../

Ces manifestations ont en commun :

- la variabilité du tableau réalisé au cours d'un accès chez un même sujet ;
- l'évolution par poussées ;
- l'absence de tout passage à la chronicité ;
- le fait suivant : " les psychoses psychiques,comme les " paralysies, peuvent se terminer par la mort mais si " elles guérissent, elles guérissent complètement sans " laisser de séquelles ".

- Le syndrome cardio-vasculaire, sur lequel WALDENSTROM a attiré le premier l'attention, est maintenant bien connu. De nombreuses observations confirment tous les ans son existence.

Il est habituellement satellite des syndromes abdominal et neurologique. Les signes les plus fréquemment retrouvés sont une tachycardie à 130-140/min. et une hypertension artérielle maxima modérée à 15/10 environ, ainsi que certains troubles vaso-moteurs : sueurs, oedèmes localisés, spasme des artères rétiniennes. Les modifications transitoires de l'électrocardiogramme qui ont pu être signalées sont maintenant imputées à des spasmes coronariens d'origine végétative ou à des troubles hydroélectrolytiques comme une hypokatiemie éventuellement secondaire à la survenue d'un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER.

° ° °

Syndrome de SCHWARTZ-BARTTER

Les travaux récents ont pu mettre en évidence sa réalité au cours des porphyries aigues.

L'existence d'une hyponatrémie et d'une hypochlorémie, souvent considérables au cours de celles-ci était déjà connue depuis 1936.

D'abord considérées comme secondaires aux vomissements lors d'un syndrome abdominal, à une insuffisance cortico-surrénale ou à diverses tubulopathies rénales, toutes hypothèses qui n'ont pu être confirmées, il semble maintenant qu'il faille mettre en cause le syndrome de SCHWARTZ-BARTTER.

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1957 par SCHWARTZ et COB. dans deux cas de carcinome bronchique. Il a été observé depuis dans un grand nombre d'états pathologiques, essentiellement pulmonaires ou nerveux. Le primum movens paraît être une sécrétion inappropriée de matériel antidiurétique. En effet, l'administration de pitressine et de boissons abondantes à des sujets sains reproduit l'ensemble du syndrome. Par ailleurs, les tumeurs bronchiques de patients présentant également un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER ont une activité antidiurétique.

Ce syndrome est caractérisé par :

- hyponatrémie et hyposmolarité plasmatique ;
- hypertonicité urinaire par rapport au plasma avec natriurie significative malgré l'hyponatrémie;
- absence de déshydratation, d'hypotension et d'azotémie extra-rénale ;
- absence d'oedèmes cliniques ;
- absence de maladies rénales et cortico-surrénales ;
- correction de l'hyponatrémie et de l'hypernatriurie par la restriction hydrique.

Le premier cas certain de survenue d'un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER au cours d'une porphyrie aigue remonte à 1962 et a été confirmé en 1963 (141). Depuis cette date, il ne passe pas d'année marquée sans une publication qui confirme la réalité de cette association. Leur nombre croissant fait penser qu'il suffisait que ce syndrome fût connu pour que sa fréquence soit reconnue au cours des porphyries aigues.

Cette fréquente association est d'ailleurs confirmée par une étude de la littérature ancienne des porphyries. On peut ainsi constater que de nombreux cas de porphyries avec hypochloronatrémie sont signalés depuis longtemps. BASTENIE rapporte 31 cas depuis 1936 (42)

où ces symptomes sont rapportés. Nous avons revu nos observations de porphyrie aigue. La majorité d'entre elles n'ayant pas justifié un ionogramme sanguin, nous ne nous sentons pas le droit de publier une statistique sur ce sujet, mais nous pouvons au moins en avancer un cas avec baisse du chlore et du sodium sanguin.

Une relation étroite entre porphyrie aigue et syndrome de SCHWARTZ-BARTTER est étayée par une observation de 1965 (148). Celle-ci relate la mise en évidence d'un excès de matériel antidiurétique dans les urines d'un malade atteint de porphyrie aigue et présentant une hyponatiémie.

Il paraît d'ailleurs difficile de soutenir l'opinion d'une simple coïncidence. La porphyrie est déjà une maladie très particulière. Le syndrome de SCHWARTZ-BARTTER l'est également par sa physio-pathologie inaccoutumée et ses étiologies bien déterminées. Leur association ne peut être fortuite. Comment peut-elle être expliquée ?

L'étiologie du syndrome de SCHWARTZ-BARTTER est essentiellement tumorale et neurologique. Une tumeur étant exclue dans le cadre des porphyries aigues,

.../

l'hypothèse d'un déterminisme neuro-endocrinien du syndrome s'avère très plausible. Certains faits sont en faveur de cette explication. Le premier est la fréquence des formes neurologiques de la porphyrie quand existe le syndrome. BASTENIE cite 26 observations depuis 1936 où coexistent les signes neurologiques et une hyponatrémie.

Une récente observation de 1965 (156) apporte une autre preuve. Elle concerne un cas de porphyrie aigue marqué par des signes neurologiques et un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER. L'évolution s'étant terminée par le décès du malade, ils ont pu pratiquer une exploration anatomo-pathologique très détaillée et précoce. On a pu ainsi mettre en évidence des lésions anatomiques destructives au niveau des formations hypothalamiques qui sécrètent l'hormone antidiurétique.

Ces lésions consistent essentiellement en une disparition des neurones, avec un reliquat de cellules plexiformes et de cellules gliales. Il y aurait donc destruction des cellules secrétantes. Ce fait paradoxal est expliqué par les auteurs de la manière suivante :

Les lésions anatomiques de la porphyrie toucheraient les fibres hypothalamo-hypophysaires. Cette aggression entraînerait la libération d'A.D.H. par la post-hypophyse. Le syndrome de SCHWARTZ-BARTTER serait ainsi

.../

réalisé. Cette atteinte axonale entraînerait secondairement une dégénérescence rétrograde des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires.

Les cas léthaux avec sécrétion exagérée d'A.D.H., et où l'enquête histologique a pu se révéler négative, sont expliqués par la courte durée de l'évolution qui ne permettrait pas la survenue de la dégénérescence rétrograde. Inversement, le fait que les cas qui ont guéri n'ont jamais présenté de diabète insipide à titre de séquelle s'explique plus malaisément. Les auteurs proposent deux explications. Il pourrait s'agir, soit d'une destruction limitée de la population cellulaire, soit d'une reversibilité de l'atteinte axonale sans atteinte définitive des corps cellulaires, la régression des lésions locales se produisant parallèlement à celle des nerfs périphériques.

Une question ne peut manquer de venir à l'esprit. Le syndrome est-il susceptible d'être à l'origine du syndrome neurologique de la porphyrie aigue ? Il semble que l'on puisse répondre par la négative. Des signes neurologiques n'entrent pas dans la symptomatologie du syndrome, comme le prouvent les syndromes d'origine tumorale. Mais il est logique d'admettre que l'inflation

.../

hydrique et les déficits hydroélectrolytiques qu'il engendre ne peuvent qu'aggraver les désordres métaboliques préexistants inhérents à la porphyrie elle-même. L'hypokaliénie avec retentissement sur le coeur, que nous avons vu plus haut, peut être citée comme confirmation de cette assertion.

Le traitement symptomatique du syndrome de SCHWARTZ-BARTTER consiste en une restriction hydrique sévère et une correction des troubles hydro-électrolytiques Certains auteurs (NIELSEN - THORN) élargissent les indications de ce traitement en les proposant dans tous les cas de porphyries aigues avec signes neurologiques.

° ° °

- Porphyries latentes

Elles étaient considérées comme rares. Celà n'est plus, leur recherche systématique dans la famille de porphyriques patents ayant eu pour résultat d'augmenter le nombre des cas recensés.

Ces formes latentes sont d'un particulier intérêt. Elles englobent deux ordres de faits.

.../

- Il peut s'agir de sujets ayant déjà présenté des manifestations cliniques, non diagnostiquées, et qui se présentent lors d'une période de rémission. Pendant celles-ci, les troubles du métabolisme des porphyrines subsistent ;

- Il peut s'agir de porphyrie latente vraie. Les sujets n'ont jamais présenté de signes cliniques abdominaux ou nerveux mais il sont porteurs de la tare. Celle-ci est attestée par la constatation d'un trouble méconnu du métabolisme des porphyrines que l'examen des urines affirmera.

Le dépistage de ces formes latentes est d'une extrême importance pour l'avenir de ces porphyriques qui s'ignorent. Les porteurs de ces formes latentes sont particulièrement sensibles à certaines substances thérapeutiques. Celles-ci sont susceptibles, en effet, de déclencher chez eux une poussée qui peut être d'emblée mortelle, même si la posologie a été minime. Ces thérapeutiques doivent être parfaitement connues par le praticien et l'anesthésiste. Le patient devra apprendre à les connaître. Il sera particulièrement prévenu contre les barbituriques dont on connaît l'extrême emploi journalier en-dehors des conseils d'un médecin.

Nous donnons p. 57 une liste des médicaments déjà connus comme étant à proscrire chez les porphyriques. Elle n'est sûrement pas close.

MEDICAMENTS DANGEREUX

ypnotiques	sulfonal, trional, sédormid, barbituriques, gluthe , méthylprylone (Noludar)
ranquilisants	Hydroxyzine (Atarax) Méprobamate (équanil)
sychotoniques	Bémégide (Mégimide), acide phosphorique
ntiépileptiques	Hydantoïnes, ethosuccimide (Zarantin)
nalgésiques généraux	Pyramidon - - phenylbutazone
ulfamides	
ulfamides hypoglycé-iants	Tolbutamide
ntipaludéens	Quinine
riseofulvine	
yrazinamide	
iurétiques mercuriels	
roduits hormonaux	-Gonadotrophine chorionique
	-Oestrogenes (ethinyl oestradiol (Stilboestrol (T.A.C.E.
	Progestatifs - Medroxyprogesterone oestro-progestatifs - Proluton-oestradiol - Anovlor - lyndiol
ivers	Apiol - nitrobenzol - métaux

Signes biologiques :

Les travaux ont confirmé la valeur de la découverte d'une élimination urinaire élevée de porphobilinogène pour le diagnostic de porphyrie aigue intermittent Le fait n'est plus contesté.

Le diagnostic biologique a été enrichi par l'épreuve de RICHARDS et SCOTT (1961). Ces auteurs ont démontré le fait suivant :

Le glycocolle administré à des sujets atteints de porphyrie aigue entraîne une élimination pathologiqu de porphobilinogène et d'acide delta-amino-lévulique. Cette particularité est retrouvée

- lors des périodes de rémission,
- dans les porphyries latentes,
- dans la porphyrie variegata.

Elle n'est pas constatée dans les porphyries cutanées.

L'intérêt doctrinal de cette découverte est considérable car elle démontre la permanence des troubles biologiques témoins de la tare génétique.

.../

L'épreuve de RICHARDS et SCOTT, qui n'est pas dangereuse, prend tout son intérêt dans les cas suivants

- formes constatées en période de rémission, avec élimination presque normale de porphyrines urinaires ;
- formes en poussée aigue lorsque la symptomatologie clinique est incertaine, les porphyrines urinaires quas normales ;
- formes latentes avec porphyrinurie n'emportant pas la conviction.

Une technique simplifiée de l'épreuve au glycocolle a été proposée en 1964 (35.-).

Le jour de l'épreuve, le sujet est soumis à un régime diététique normal mais pauvre en protides. L'épreuve va durer 24 heures. On administre au réveil 500 ml de liquide, puis 100 ml toutes les heures. Les urines sont recueillies toutes les heures pour dosage de porphobilinogène dans chaque échantillon. L'acide delta-amino-lévulique n'est pas dosé dans cette épreuve simplifiée.

L'administration de glycocolle consiste en deux prises orales de 25 grammes de glycocolle chaque fois, l'une à 10 heures, l'autre à 14 heures. Il est

.../

important de pratiquer cette deuxième administration qui provoque toujours une hausse significative en cas de porphyrie.

Dans les cas positifs, la recherche du porphobilinogène est positive, théoriquement à partir du septième échantillon.

--:--

L'anatomo-pathologie des porphyries dites aigues a fait l'objet de nombreuses publications (131). LAPRESLE s'est particulièrement attaché au problème des lésions neurologiques.

Les acquisitions anatomo-pathologiques principales sont les suivantes :

- Il est certain que l'examen peut se révéler totalement négatif.
- Aucune des lésions retrouvées ne peut être considérée comme spécifique des porphyries aigues.
- Le foie peut ainsi présenter des lésions importantes telles que cytolyse et dégénerescence des hépatocytes avec surcharge pigmentaire. Elles n'ont aucun caractère spécifique, même si leur intensité est frappante. Elles prouvent simplement que le foie est concerné par le trouble métabolique.

.../

- " Les lésions du système nerveux observées dans la
" porphyrie aigue intermittente ne sont ni absolument
" constantes, ni spécifiques. Elles présentent cependant
" dans les cas où on les retrouve, des caractères topo-
" graphiques et morphologiques assez particuliers qui
" ont permis de préciser, en partie du moins, le lieu
" d'attaque des lésions ". LAPRESLE.

La lésion essentielle paraît être la démyéli-nisation de la substance blanche cérébrale, cérebelleuse, spinale ainsi que des nerfs périphériques. Cette démyélinisation est accompagnée de dégénerescence des cellules nerveuses, surtout au niveau de la moelle épinière. Ces constatations sont retrouvées au niveau du système nerveux autonome qui présente également des altérations des cellules des ganglions nerveux.

La conclusion la plus importante de l'enquête anatamo-pathologique est :

" Ces altérations nerveuses peuvent, dans
" une certaine mesure, rendre compte des symptomes obser-
" vés dans la porphyrie aigue intermittente. L'atteinte
" nerveuse explique les paralysies, celle du système ner-
" veux autonome est vraisemblablement à l'origine de la

.../

" tachycardie, des modifications tensionelles et vaso-
" motrices, l'atteinte neuronale est probablement res-
" ponsable des troubles mentaux si souvent observés dans
" cette maladie. Mais la genèse de ces lésions, autrement
" dit l'intermédiaire entre le trouble métabolique fonda-
" mental qui caractérise la maladie porphyrique et ces
" lésions nerveuses nous échappe encore complètement ".
LAPRESLE 1964.

Les progrès thérapeutiques

se révèlent plus ou moins réels selon qu'ils concernent la prophylaxie, le traitement symptomatique ou le traitement de fond des porphyries aigues.

La prophylaxie a réellement bénéficié de la connaissance du rôle des substances inductrices de poussées aigues et de leur recensement qui se poursuit. La proscription des thérapeutiques dangereuses peut être considérée comme un progrès.

Le traitement symptomatique a vu également son arsenal thérapeutique considérablement enrichi par les méthodes de réanimation respiratoire modernes. Nous avons vu qu'elles ont permis une baisse spectaculaire de la mortalité des formes respiratoires de la maladie.

Le traitement des douleurs abdominales et nerveuses n'est toujours pas découvert. La chlorpromazine paraît toujours le plus efficace. L'Ismeline (guanéthidine) a été récemment proposé par WAHLBERG (209 -). On sait qu'il s'agit d'un sympatholytique. L'auteur aurait obtenu des succès avec ce composé à la dose de 50 mg/jour. Il serait particulièrement utile dans les formes aver signes cardio-vasculaires prononcées Les cas où il a pu être administré sont encore trop peu nombreux pour permettre une conclusion définitive sur son efficacité réelle.

Le traitement spécifique de la porphyrie aigue reste encore à découvrir. Notre ignorance persistante du vrai mécanisme physiopathogénique de la maladie explique cette carence essentielle.

Diverses thérapeutiques s'appuyant sur de conceptions etiopathogéniques différentes sont actuellement proposées :

- La corticothérapie dont les résultats sont discutables
- Les chélateurs
  - Le B.A.L. proposé par PETERS qui repose sur l'hypothèse que le trouble biochimique serait dû à un excès de zinc dont le B.A.L. permettrait l'élimination, rétablissant ainsi les processus normaux. Cette théorie est très controversée ;

. L'E.D.T.A. capterait le cuivre de la delta-amino-lévulodehydrase (A.A.L.-dehydrase) bloquant ainsi la porphyrinogenèse.

Les résultats de l'action des chelateurs sont, dans l'ensemble, décevants. Des auteurs ont pu les accuser d'entraîner une aggravation des symptomes (132 -).

- L'épuration extra-rénale, qui repose sur l'hypothèse d'une neuro-toxicité de certains dérivés des porphyrines, a pu paraître entraîner une amélioration dans certains cas. Elle n'a pas empêché l'évolution vers la mort chez d'autres malades.
- L'acide adénosine 5 - monophosphorique (A.M.P.) a été proposé par GAJDOS et Mme GAJDOS-TOROK (63, 72, 76, 77 Ces auteurs se sont fondés sur une déficience supposée en dérivés phosphorylés de l'adénine, consécutive à une biosynthèse excessive des porphyrines au cours des porphyries aigues.

Ses succès ne sont pas réguliers mais ce traitement, maintenant largement diffusé, paraît être celui qui donne les meilleurs résultats. Nous employons régulièrement l'A.M.P. qui paraît présenter une action certaine. Nous retenons ici un cas personnel très démonstratif :

.../

Madame G. . . Florence, née le 9 Septembre 1925 a présenté l'histoire suivante :

Elle est soignée depuis 1952 pour une colite à répétition dont les symptomes consistent en des douleurs abdominales intenses et une anorexie. Le traitement appliqué est celui d'une colite.

En juillet 1962, la malade présente une nouvelle crise abdominale avec survenue d'un état subocclusif. Des urines de coloration rouge ou noires sont alors notées. La malade signale que cette coloration est fréquente lorsqu'elle prend de l'optalidon pour ses migraines. Ce signe n'amène pas le médecin à rechercher une porphyrie aigue.

En février 1963, la malade présente une crise abdominale d'une extrême intensité. Les douleurs abdominales extrêmes s'accompagnent d'un état occlusif. Une radiographie sans préparation de l'abdomen révèle la dilatation d'une anse. La malade est opérée avec le diagnostic de volvulus coecal. L'intervention permet de constater l'existence d'un coecum distendu et basculé, mais qui se réduit très facilement. Le caractère fonctionnel de cette occlusion apparaît probable. Le cul-de-sac de DOUGLAS présente du sang qui paraît être dû à la rupture d'un kyste oestrogénique de l'ovaire droit.

L'intervention se termine sans incidents. Les suites post-opératoires sont, par contre, mouvementées.

La malade est dans un état d'agitation psychique et physique extraordinaire. Elle hurle de souffrance sans interruption. Aucune thérapeutique ne parvient à la calmer.

La constatation d'urines rouge intense dans le bocal évoque alors la possibilité d'une porphyrie aigue que l'examen chimique des urines confirme aisément.

Le Docteur CANIVET alors consulté confirme ce diagnostic. Il prescrit l'A.M.P. par voie intra-musculaire à la dose de 400 mg. le 1er jour, et de 200 mg. le 2ème jour. Son efficacité est spectaculaire. L'amélioration est nette dès le premier jour. La malade est pratiquement guérie en huit jours.

La maladè sort du service où elle était hospitalisée en parfait état de santé tandis que sa porphyrinurie pathologique persiste. Son traitement d'entretien consiste dans la suppression de drogues inductrices, notamment de l'optalidon, et dans la prescription d'A.M.P. à raison de 60 mg. par jour à prendre 10 jours par mois par voie orale. Sous l'action de ce traitement continu, la malade ne présentera aucun signe abdominal ou neurologique.

Se croyant guérie, elle va par deux fois cesser le traitement par l'A.M.P. Cette inobservation de la prescription déclenche bientôt une crise qui ressemble au début des crises dramatiques déjà observées. Ces crises débutantes cèdent immédiatement à l'injection parcutérale d'A.M.P.

La malade s'est depuis résignée à continuer son traitement. Son état de santé est excellent. La symptomatologie se résume uniquement à un fond d'anxiété que la malade conserve en permanence.

L'action de l'A.M.P. est ici indubitable.

° ° °

II - La Coproporphyrie héréditaire

Cette variété rare, décrite pour la première fois par WATSON en 1949, a vu sa réalité confirmée par d'autres auteurs (11, 83). Les cas sont encore peu nombreux. Ils ont été décrits surtout en Grande-Bretagne et aux U.S.A. Nous n'avons pas connaissance qu'une observation de cette forme ait déjà été publiée en France.

.../

Cette entité est caractérisée par :

- son caractère familial : les cas familiaux sont habituels. La transmission paraît directe des ascendants aux descendants directs ;
- la constatation, dans les urines et les selles, de taux élevés de coproporphyrines avec prédominance de l'isomère III. Cette coproporphyrie est le stigmate essentiel de la maladie.

Cette affection était considérée comme asymptomatique. De récentes publications (11, 83) prouvent la survenue possible de signes abdominaux et neurologiques en tous points identiques à ceux de la porphyrie aigue intermittente. Ces poussées, qui peuvent être déclenchées par les barbituriques, s'accompagnent fréquemment de porphobilinogène dans les urines.

Il est encore difficile d'évaluer le pronostic lointain de la maladie car les cas reconnus sont trop récents. Mais l'existence de poussées aigues ne permet pas à priori, de considérer cette forme comme bénigne et amène à lui concéder le pronostic d'ensemble des porphyries aigues.

°
° °

.../

III - La Porphyrie mixte

reste toujours en France une variété rare. Nous ne connaissons, en dehors de nos deux cas, que les cas de WAREMBOURG (un cas - 1957) et de PEYREFITE (un cas 1965).

On admet qu'il n'existe pas de notion familiale, bien que celle-ci ait pu exceptionnellement être constatée.

On sait que la porphyrie mixte est caractérisée par la succession des trois syndromes cutané, abdominal et neurologique. Il est nécessaire de constater des bulles, sans se contenter d'une simple pigmentation des parties découvertes. Les urines renferment un mélange des isomères I et III de l'uroporphyrine avec une prédominance fréquente de la variété III. Le taux de porphobilinogène urinaire est souvent normal mais peut être augmenté.

Une particularité biologique est considérée comme caractéristique par NICHOLAS, MAC GREGOR et RIMINGTON, bien qu'elle puisse se voir dans la porphyrie cutanée héréditaire que nous verrons plus loin : les porphyrines fécales sont augmentées d'une manière considérable pendant les rémissions alors que les urines s'appauvrissent en porphyrines.

° ° °

.../

IV. - La Porphyrie variegata

est une variété particulière de porphyrie mixte. Elle tire son individualité du fait qu'elle a été uniquement constatée en Afrique du Sud chez les descendants d'un couple d'origine hollandaise émigré au 17ème siècle. 8 000 personnes environ sont actuellement reconnues être porteuses de la tare (BARNES 1963).

Une enquête génétique particulièrement bien conduite a permis d'affirmer le caractère dominant de la transmission.

Les manifestations cliniques peuvent être celles de la porphyrie aigue intermittente ou une éruption cutanée bulleuse de photosensibilisation. Les femmes sont reconnues présenter plus particulièrement des formes neuro-abdominales les hommes des formes cutanées. Mais un sujet homme ou femme peut présenter les deux ordres de manifestations.

Les formes latentes sont très fréquentes. Elles sont particulièrement sensibles aux barbituriques. Ces deux faits ont conduit les médecins sud-africains à pratiquer des examens de dépistage systématique pour les porphyries, particulièrement en milieu chirurgical.

.../

Les modalités de l'élimination des porphyrines dans la porphyrie variegata ont fait l'objet de nombreux travaux.

Le fait le plus constant est l'élimination fécale accrue de coproporphyrines et de protoporphyrines, qui persiste lors des rémissions et est constatée également dans les formes latentes. Les poussées aigues s'accompagnent d'une élimination urinaire accrue de porphyrines et surtout de précurseurs (porphobilinogène et acide delta-amino-lévulique). Les urines redeviennent quasi-normales dans l'intervalle des crises.

°
° °

V - Les Porphyries cutanées dites tardives (P.C.T.)

sont maintenant définies par deux critères :

- existence d'une éruption cutanée identique à celle de la maladie de GUNTHER ;
- siège apparent du trouble situé au niveau du foie selon le thème de SCHMIDT et WATSON, fait fondamental qui les oppose à la porphyrie congénitale.

.../

Cette définition paraît solide. Il n'en est rien dans la réalité. Les limites de ce cadre, ainsi que celles de ses sous-variétés, font encore aujourd'hui l'objet de controverses entre les auteurs. La multiplicit des formes évolutives et des découvertes biochimiques, l'imprécision de la génétique des P.C.T. expliquent les nombreuses classifications des P.C.T. Elles différent les unes des autres par l'accent mis sur tel ou tel caractère particulier. La porphyrie mixte et la porphyrie variegata sont ainsi classées dans les P.C.T.par certains auteurs sur des considérations biochimiques.

- La porphyrie cutanée dite tardive de l'adulte reste le cadre nosologique le moins discuté. Elle est caractérisée par la survenue du syndrome cutané chez un adulte, en général un homme. Mais les enfants peuvent être touchés (74 -).

Il n'existe pas de caractère familial en règle. L'examen des urines et des selles donne des résultats variables. Les porphyrines éliminées sont habituellement un mélange d'isomères I et III.de l'uroporphyrine avec prédominance de l'isomère III. Les progrès de la biochimie permettent maintenant d'affirmer que ce mélange correspond à l'ancienne uroporphyrine de WALDENSTROM dont l'existence n'est plus reconnue.

.../

La découverte de la fluorescence hépatique prédominante au cours des P.C.T. par WATSON a naturellement conduit les chercheurs à rechercher des altérations hépatiques susceptibles d'expliquer l'apparition de ce trouble. Les résultats obtenus ne sont pas concluants. De nombreuses incertitudes demeurent mais certaines données étiologiques, dont l'importance est discutée, ont pu être déterminées.

Le retentissement hépatique de l'éthylisme chronique, qui est si fréquemment rencontré dans les P.C.T a été particulièrement étudié. On sait que l'alcool est susceptible de créer des altérations hépatiques latentes ou extériorisées par une cirrhose, surtout lorsqu'il est associé à des troubles nutritionnels.

Des biopsies hépatiques ont été pratiquées chez des éthyliques chroniques présentant une P.C.T., même lorsqu'il n'existait pas de signes cliniques de cirrhose ou une hépatomégalie isolée. Des lésions de stéatose, de fibrose, voire même de cirrhose, ont été fréquemment retrouvées. Le rôle étiologique de l'éthylisme chronique est donc probable mais il ne peut être considéré comme exclusif. Les éthyliques, même cirrhotiques, sont en effet rarement atteints de P.C.T.

.../

Des explorations fonctionnelles hépatiques ont été pratiquées systématiquement chez des porphyriques cutanés non éthyliques. Elles se sont révélées le plus souvent normales, sauf l'épreuve de l'élimination de la B.S.P. qui révèle une diminution de l'éxcrétion lors de la phase active de la maladie (210).

La conclusion des auteurs quant au rôle du foie dans les P.C.T. est que tout processus qui peut altérer la cellule hépatique peut permettre l'extériorisation d'une P.C.T. lorsque le trouble biochimique est latent. Une lésion hépatique caractéristique des P.C.T. reste encore à découvrir.

Les troubles fréquents du métabolisme du fer au cours des P.C.T. ont fait l'objet de récentes études (52, 130). On a ainsi constaté une fréquente hypersidérémie, une capacité totale de la saturation de la siderophylline habituellement normale, une saturation de celle-ci le plus souvent presque complète. Ces faits frappent par leur ressemblance avec les troubles du fer sérique constatés au cours des hémochromatoses transfusionelles et idiopathiques. L'association hémochromatose - P.C.T. a d'ailleurs été signalée. Elle reste inexpliquée.

.../

Le rôle du diabète sucré a également été discuté. Il se rencontre avec une relative fréquence au cours des P.C.T. Le nombre d'observations relatant cette association est trop important pour que l'on puisse parler d'une simple coexistence. Des auteurs (21, 27) ont publié des statistiques qui prouvent que le pourcentage du diabète sucré chez les porphyriques s'élève à un chiffre significatif (33 % dans certaines statistiques). Ce fait est d'autant plus frappant que ces mêmes statistiques prouvent la rareté des porphyries chez les diabétiques. Mais la cause de cette association diabète-porphyrie reste hypothétique.

-- ⁂ --

Les porphyries secondaires

constituent un groupe d'autonomie récente (1957). Leur révélation a constitué un bouleversement important dans la conception que l'on avait alors des porphyries. Celles ci étaient considérées comme une erreur congénitale du métabolisme.

Elles se manifestaient par des symptomes cliniques que la découverte de porphyrines anormales dans les urines et les selles stigmatisaient du nom de

porphyries. Elles constituaient l'expression d'un trouble profond du métabolisme des porphyrines.

Les porphyrinuries secondaires leur étaient opposées. Elles étaient considérées comme un trouble réversible du métabolisme des porphyrines, survenant au cours d'une affection causale et cédant avec elle. Elles étaient caractérisées par une élimination urinaire accrue de coproporphyrine normale. Leur tableau était asymptomatique.

La découverte de la porphyrie due à l'intoxication par l'hexachlorobenzène en 1959 en Turquie a représenté la première atteinte apportée à cette distinction entre porphyries et porphyrinuries.

Le caractère congénital des porphyries était battu en brèche par l'existence de cette porphyrie quasi-expérimentale.

Les porphyries secondaires sont maintenant admises. Leurs causes restent rares, nous les verrons plus loin. Leurs limites sont encore mal précisées ainsi que leurs critères. Ceux-ci n'ont pas été l'objet d'une stricte définition. Néanmoins, les auteurs paraissent s'accorder pour étiqueter porphyrie secondaire une porphyrie qui

.../

survient chez un patient antérieurement indemne de toute tare porphyrinique, appartenant à une famille présentant apparemment un métabolisme normal des porphyrines, sous l'effet d'une affection causale intercurrente et cédant avec celle-ci. Cette porphyrie est caractérisée par l'élimination de porphyrines anormales, en règle d'uroporphyrine dans les urines. Un syndrome clinique constitué par une éruption bulleuse de photosensibilisation représente une excellente confirmation de l'état porphyrique mais n'est pas obligatoire. L'apparition d'un tableau rappelant celui d'une porphyrie aigue intermittente est, pour les auteurs, une réfutation du caractère secondaire de la porphyrie. En effet, on estime, actuellement, qu'il s'agit en réalité de l'extériorisation d'une porphyrie aigue sous l'action d'une affection concomitante révélatrice de la tare. Le lupus erythémateux a été récemment signalé comme possédant ce pouvoir révélateur (101 -).

Si notre connaissance du caractère congénital de la porphyrie aigue permet de ne pas lui attribuer un caractère secondaire, les difficultés sont fréquentes lorsque l'on est en présence d'un syndrome cutané. L'hésitation est possible entre les diagnostics de porphyrie cutanée secondaire et celui de porphyrie cutanée tardive associée à une affection quelconque. Les observations récentes suivantes le prouvent :

.../

VICKERS (207) relate un cas de lupus erythémateux disseminé subaigu qui s'est accompagné secondairement d'une porphyrie cutanée attestée par la survenue de bulles de photosensibilisation. L'examen des urines n'a porté que sur la porphyrinurie globale, sans étude analytique des porphyrines. Il n'existait pas d'histoire personnelle ou familiale de porphyrie. Quelle conclusion peut-on porter ? S'agit-il d'un lupus avec hépatite lupoïde qui a permis la révélation d'une porphyrie cutanée tardive ou est-on en présence d'une porphyrie secondaire d'origine lupique?

L'absence de signature histologique de l'atteinte hépatique, l'absence de certitude d'une porphiurie pathologique ne permet pas de conclusion ferme.

KYLE et DAMESHEK (127) décrivent un cas de leucémie myéloïde chronique traité par le myleran Le malade a présenté une pigmentation brune des parties découvertes et une uroporphyrinurie certaine. L'étude des antécédents note simplement une fragilité cutanée. Les auteurs ont fait une revue de la littérature. Ils ont ainsi retrouvé la notion d'une coproporphyrinurie au cour des leucémies chroniques, alors que l'uroporphyrinurie n'a jamais été signalée.

.../

Cette porphyrie ne peut donc être imputée à la leucémie. Le myleran est peut-être le vrai responsable. Mais on ne sait s'il est capable d'entraîner à lui seul une uroporphyrinurie, en expérimentation animale ou en pathologie humaine.

Les affections que l'on reconnaît maintenant comme susceptibles d'entraîner des porphyries secondaires sont de natures diverses.

- Une intoxication par l'hexachlorobenzène est une cause certaine. Nous avons vu qu'elle représente le premier exemple de porphyrie secondaire et a permis les première reproductions expérimentales de porphyrie.

Aucun autre toxique n'est reconnu actuellement pouvoir induire une porphyrie secondaire chez l'homme. Les oestrogenes, la chloroquine paraissent posséder uniquement un rôle d'extériorisation d'une porphyrie cutanée latente.

- Les tumeurs hépatiques.

Le cas de TIO et RIMINGTON publié en 1957 (200) est maintenant célèbre. Il concerne une femme de 86 ans porteuse d'un adénome hépatique, chez qui est apparue une porphyrie cutanée lors de l'évolution de

.../

l'adénome. L'ablation de cette tumeur riche en uroporphyrine a entraîné la guérison définitive de la porphyrie.

Un cas d'hépatome malin avec émission urinaire d'uroporphyrine et de porphobilinogène a été signalé en 1965 (23).

- Diverses affections hématologiques ont pu s'accompagner d'un syndrome de porphyrie :
  - Maladie de WALDENSTROM (69) ;
  - Apparition d'une porphyrie cutanée chez un enfant présentant simultanément un purpura thrombopénique, une hyperlymphocytose, une anémie hémolytique (70);
  - Anémie hémolytique à auto-anticorps (22);
  - Cas de KYLE (126) et de FELSHER (57) où une porphyrie cutanée est survenue chez un malade présentant une anémie par défaut de l'erythropoièse
  - Thymome malin (6) mais les auteurs évitent de conclure formellement. Ils croient plutôt que les faits plaident en faveur d'une simple fixation locale des porphyrines plus qu'en faveur d'une élaboration anormale par la tumeur. L'affinité des tumeurs malignes pour les porphyrines est, en effet, bien connue (—).
  - Un cas d'anévrysme de l'aorte avec porphyrie a également été signalé.

.../

Le traitement des porphyries cutanées tardives reste encore à découvrir.

--:--

- L'A.M.P. est également employé ici, avec des résultats qui paraissent identiques à ceux de la porphyrie aigue intermittente.

- La saignée vient d'être récemment préconisée par DANBY-KOVAL - PETERMANN. Son utilisation dérive du traitement des hémochromatoses. Les résultats excellents pour les auteurs ont pu être confirmées par SCHURREN - STROHMEYER - WELMANN (196). FELSHER mentionne une amélioration clinique et biologique dans son observation de porphyrie secondaire à une erythropoièse inefficace plus haut citée. Ces constatations demandent à être confirmées.

Les porphyries cutanées hépatiques posent ainsi, en 1967, les mêmes problèmes qu'en 1956. Le temps écoulé depuis cette époque a seulement apporté des documents cliniques mais n'a pas permis l'obtention d'un cadre nosologique précis et de données étiologiques indiscutables.

° ° °

.../

Les porphyrinuries

sont toujours distinguées des porphyries. On sait qu'elles sont considérées comme un trouble porphyrinique réversible survenant au cours d'affections diverses et cédant avec celles-ci. Leur stigmate est l'hypercoproporphyrinurie normale.

La seule notion intéressante à ajouter à ce chapitre consiste dans la connaissance récente du fait que ce trouble réversible des porphyrines n'a pas une symptomatologie uniquement urinaire. L'augmentation des porphyrines normales peut ainsi être constatée dans d'autres milieux biologiques, particulièrement au niveau du sang.

Les cirrhoses, le saturnisme peuvent ainsi entraîner une hausse de la protoporphyrie globulaire. Ce fait doit être connu si l'on veut éviter de parler alors inconsidérément de protoporphyrie erythropoiétique.

PROGRES REALISES DANS LE DOMAINE DU METABOLISME DES PORPHYRINES ET DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES PORPHYRIES

-:-:-:-:-:-

L'année 1956 a vu la mise sur pied du schéma de la porphyrinogenèse à la suite des magnifiques travaux de SHEMIN , RITTENBERG, NEUBERGER et RIMINGTON.

De brillants travaux ont depuis permis d'assurer la validité de ce schéma en éclairant certaines étapes imprécises de la voie porphyrinique. Les chercheurs ont pu alors entreprendre l'étude enzymatique de cette voie et celle de ses mécanismes régulateurs. Ces études continuent actuellement, apportant des données théoriques précieuses pour les recherches physiopathologiques concernant les porphyries.

L'intrication entre ces deux domaines de recherches est naturelle puisque les porphyrinopathies représentent une viciation du métabolisme normal des porphyrines. Elle explique le fait que nous incorporions dans notre étude un exposé des progrès réalisés ces dernières années au chapitre de la porphyrinogenèse.

° ° °

BIOSYNTHESE DE L'HEME

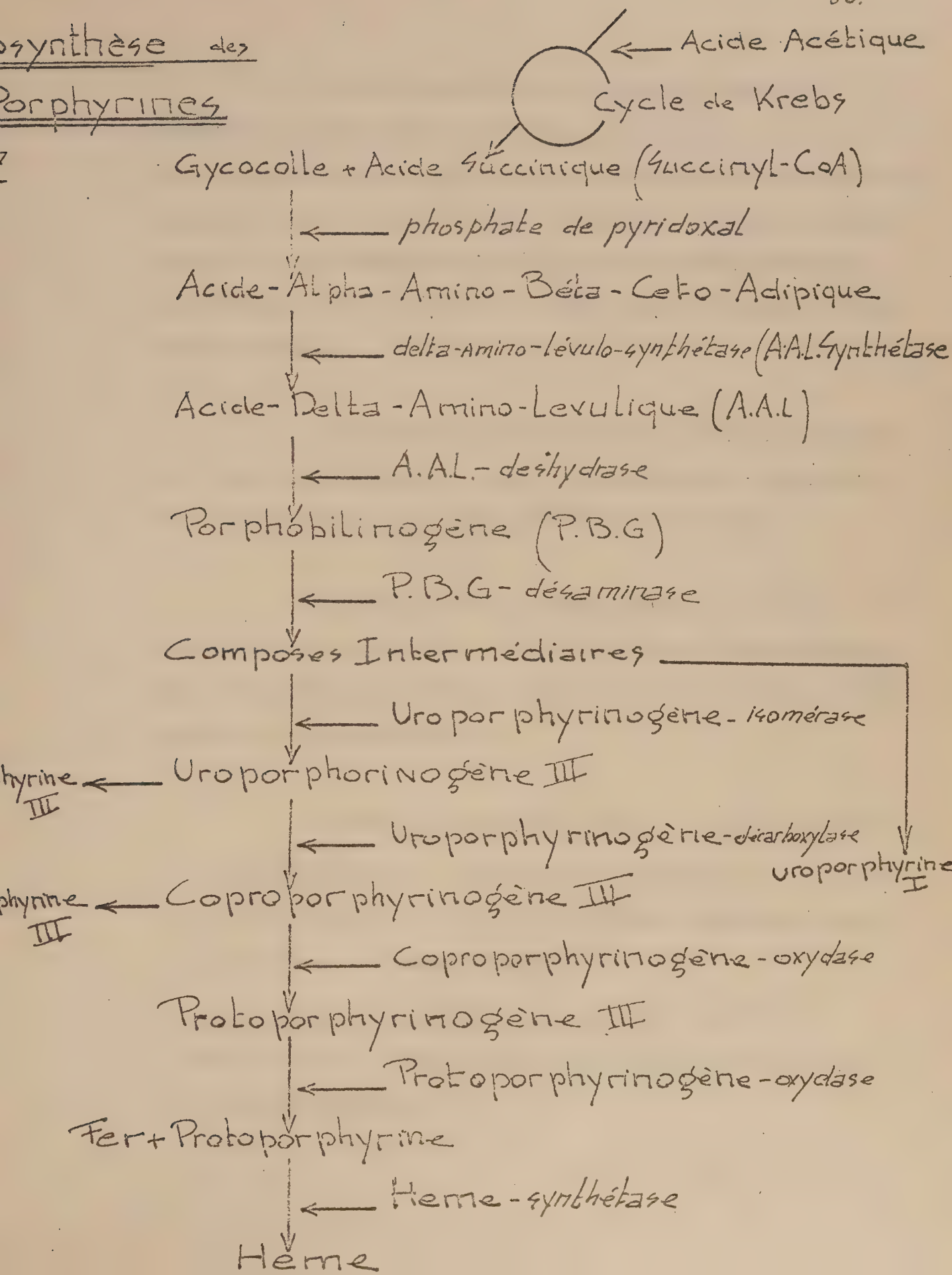
Le schéma évolutif de cette biosynthèse s'est complété vers 1960. Son déroulement est maintenant bien connu (fig. 7 p. 86), excepté l'étape porphobilinogène - uroporphyrinogène qui reste imprécise. Les progrès réalisés dans le domaine des phénomènes enzymatiques concernés dans la biosynthèse des porphyrines sont substantiels. Les plus importants sont les suivants :

- L'acide delta-amino-lévulique (A.A.L.) qui est un précurseur des porphyrines, prend naissance grâce à un enzyme, l'A.A.L. - Synthetase, dont le siège est situé dans les mitochondries. L'acide succinique doit être activé par le co-enzyme A. Le phosphate de pyridoxal est indispensable à la réaction. Le rôle du fer dans cette réaction n'est pas encore définitivement établi.

- Le porphobilinogène, qui est un monopyrrol (fig. p 8) prend naissance sous l'action de la delta-amino-levulinodehidrase qui est un enzyme lié à la phase aqueuse de la cellule. Cet enzyme renferme du cuivre, ce qui explique l'effet inhibiteur de l'éthylène-diamine-tétracétate par chélation de ce métal.

.../

osynthèse des Porphyrines



La condensation du porphobilinogène en uroporphyrinogène III est l'étape essentielle au point de vue isomérique. Cette isomérie va être définitivement déterminée par la condensation du porphobilinogène monopyrrolique en uroporphyrinogène III, composé tétrapyrrolique cyclique, sans qu'il puisse y avoir ensuite passage à une autre isomérie.

Le mécanisme exact de cette condensation n'est pas encore parfaitement connu. De nombreuses expériences sont actuellement en cours en vue de le préciser.

Les observations expérimentales indiquent une condensation progressive : formation d'un dipyrrylméthane, puis d'un tripyrrylméthane, enfin fixation de la quatrième molécule avec cyclisation.

L'enzyme responsable serait, en fait, double :

- la porphobilinogène - désaminase, thermostable qui provoquerait la réaction qui à elle seule n'aboutirait qu'à la formation d'uroporphyrinogène I;
- une isomerase thermolabile orienterait ensuite la réaction vers l'isomérie III en agissant peut-être sur le tripyrrylméthane.

.../

La transformation de l'uroporphyrinogène III en coproporphyrinogène III s'accomplit sous l'action d'une décarbosylase liée à la phase cellulaire aqueuse.

La transformation de ce même coproporphyrinogène III en protoporphyrinogène III est rendue possible par la présence d'une oxydase liée aux mitochondries et dont l'activité nécessite la présence d'oxygène alors que toutes les étapes antérieures sont réalisables en anaérobiose.

La spécificité de cet enzyme est très étroite. Il n'agit que sur l'isomère III du coproporphyrinogène.

L'incorporation du fer dans la protoporphyrine est réalisée grâce à l'hème-synthétase. Le siège de cet enzyme est mitochondrial. Son existence a été mise en évidence dans le foie et la moelle osseuse. Le plomb inhibe son action, ce qui explique en partie l'anémie du saturnisme.

Régulation quantitative de la porphyrinogenèse.

Les porphyrines et leurs précurseurs, acide-delta-amino-lévulique et porphobilinogène sont présents en quantités relativement constantes à l'état physiologi-

.../

que. Il semble donc exister un mécanisme régulateur de leur synthèse.

L'expérimentation permet d'envisager certains facteurs de régulation.

La localisation des enzymes dans la cellule : Nous avons vu qu'elle est tantôt mitochondriale, tantôt liée à la phase aqueuse. Les modifications de la membrane de la mitochondrie sont donc, dans cette hypothèse, le principal facteur de régulation en agissant sur les mouvements métaboliques entre les deux milieux.

Une régulation par contrôle en retour (feed-back contrôl) représente une hypothèse très séduisante que de nombreux chercheurs cherchent actuellement à affirmer. Ce mécanisme régulateur paraît jouer au niveau de l'A.A.L. - synthétase. Il paraît de plus en plus certain que cet enzyme est le principal enzyme régulateur (-). L'adjonction d'acide delta-amino-lévulique chez rhodopseudomonas sphéroides , qui est un micro-organisme synthétisant des porphyrines, diminue l'action de l'A.A.L. synthétase.

En fait, quel que soit le mécanisme, c'est au niveau de cette A.A.L. synthétase que paraît se situer le mécanisme régulateur.

.../

De nombreux facteurs paraissent jouer à ce niveau. Nous avons vu le rôle de l'adjonction d'acide delta-amino-lévulique. Les quantités variables de succinyl-coenzyme A selon l'état d'aérobiose interviennent sur l'activité de l'enzyme. Il en est de même de certaines vitamines, qui sont des co-facteurs du co-enzyme A (thiamine, amide de l'acide nicotinique).

Les constituants du cycle tricarboxylique de KIELS, qui jouent comme substrats de la synthèse de l'acide delta-amino-lévulique, agissent également sur l'activité de l'enzyme par leur quantité et leur qualité inégale. Ils sont amenés en quantités variables jusqu'au cycle succinate glycocolle selon qu'ils sont dérivés d'une manière plus ou moins importante vers d'autres voies métaboliques.

Le rôle de certains nucléotides ou nucléosides puriniques et de l'inosine paraît devoir être mis en cause. Ainsi, l'adjonction d'acide - 5 - mono - phosphorique ou d'inosine au cours des porphyries expérimentales paraît inhiber la porphyrinogenèse en agissant au niveau de la synthèse de l'acide delta-amino-lévulique.

Une transaminase particulière a été mise en cause par KOMALSKI (125). Cet enzyme n'agit que sur l'acide delta-amino-lévulique qu'il transforme en présence d'acide pyruvique en semialdehyde - L - oxyglutarique. Or, ce com-

posé est utilisé pour la synthèse des bases puriques. Cet enzyme jouerait donc un rôle essentiel pour l'orientation de l'acide-delta-amino-lévulique, soit vers la voie de formation des porphyrines, soit vers la synthèse des purines.

°
° °

PHYSIOPATHOGENIE DES SYMPTOMES DES PORPHYRIES

L'action photosensibilisante des porphyries s'est trouvée alternativement niée ou admise. Cette propriété leur était certes reconnue en expérimentation, mais la corrélation obligatoire entre la longueur d'onde des radiations capables de provoquer une éruption cutanée et la bande d'absorption des porphyrines concernées par la variété de porphyries n'avait pu être toujours retrouvée.

Ce problème paraît maintenant définitivement résolu. En effet, cette concordance déjà certaine pour l'uroporphyrine I, la coproporphyrine I et la coproporphyrine III vient d'être confirmée pour la protoporphyrine III dans la protoporphyrie erythropoiétique par MAGNUS (en 1963) - (South. Afr. Journ. Lab.clin.Méd. 1963, 9,238).

.../

Mais des inconnues persistent. Ainsi, la porphyrie aigue intermittente, qui peut s'accompagner d'une importante uroporphyrinurie I, ne présente pas de symptomatologie cutanée de photosensibilisation. Les porcs danois atteints de porphyrie congénitale et contenant dans leur organisme des taux importants d'uroporphyrines ne présentent pas de phénomènes de photosensibilisation. La protoporphyrie erythropoiétique présente certes des accidents de photosensibilisation, mais il s'agit d'urticaire et non de bulles. L'action photosensibilisante des porphyrines est donc certaine, mais on ne sait encore par quel mécanisme local ou général elle s'exerce.

Les manifestations abdominales, nerveuses et végétatives peuvent maintenant être attribuées à une atteinte disséminée du système nerveux central, périphérique et autonome de la maladie. Nous l'avons vu au chapitre de l'anatomie pathologique de la porphyrie aigue. Ces lésions nerveuses ne paraissent pas être dues à un effet toxique propre des porphyrines.

Tout porte donc à croire actuellement que les manifestations cliniques des porphyries, excepté la photosensibilisation, ne peuvent pas être attribuées à une action directe des porphyrines. Le trouble du métabolisme porphyrinique paraît constituer essentiellement le témoin d'une autre perturbation métabolique responsable de

l'essentiel de la symptomatologie. La connaissance de ce trouble fondamental constitue le noeud de tous les problèmes soulevés par les porphyries. C'est lui que les chercheurs s'acharnent actuellement à découvrir. Sa connaissance permettrait de résoudre particulièrement le problème de la classification et surtout celui de la thérapeutique des porphyries. Le seul vrai traitement de ces maladies ne peut consister qu'en une correction, sinon de ce trouble, pour le moins de ses conséquences physio-pathologiques directes.

° ° °

SITE DU TROUBLE DU METABOLISME DES PORPHYRINES - ESSAIS D'EXPLICATION DE LA PHYSIO-PATHOGENIE DE CES TROUBLES -

-:-:-

L'importance de ce chapître s'explique par les faits que nous venons d'expliquer. Il explique la foison de faits expérimentaux présentés par les auteurs, ainsi que le grand nombre d'hypothèses avancées par les chercheurs en se fondant sur ces découvertes.

La masse de documents est si nombreuse, les incertitudes qui planent sur la validité des faits mis en évidence nous permettent seulement, dans un but de clarté,

une exposition des données les plus certaines et des hypothèses les plus dignes d'intérêt. La compréhension des faits exposés ci-dessous sera plus aisée si l'on veut se reporter aux figures 7 p. 86 et 8 p. 87 et au chapitre "régulation de la porphyrinogenèse".

- Porphyrie congénitale de GUNTHER

De nombreuses constatations cliniques et expérimentales plaident en faveur du site médullaire du trouble porphyrinique.

La moelle donnerait naissance à deux lignées normoblastiques , l'une serait normale et l'autre "porphyrique". Les porphyrines urinaires anormales paraissent provenir de cette lignée pathologique. Elles seraient libérées, soit lors de l'expulsion du noyau, soit lors d'une destruction des hématies pathologiques.

La déviation métabolique des porphyrines paraît pouvoir être attribuée à un trouble du complexe enzymatique P.B.G. - désaminase - uroporphyrinogène - isomérase. De récentes observations (105, 238) plaident pour une augmentation de l'activité de la P.B.G. - désaminase alors que l'activité de l'uroporphyrinogène - isomérase resterait normale.

La cause de cette activité accrue du premier enzyme reste du domaine des hypothèses. Une explication très récente s'appuie sur les théories de WOLFF - JACOB - MONOD sur la régulation en commun de plusieurs gènes de structures. D'après ces derniers auteurs, la régulation enzymatique cellulaire serait commandée par un couple génique situé dans les chromosomes. Ce couple serait constitué par un gêne appelé gène régulateur et un ensemble génique appelé operon. Ce operon serait constitué par un premier gène appelé opérateur qui commanderait l'activité de plusieurs gènes de structures tenant sous leur dépendance l'induction d'enzymes par l'intermédiaire d'A.R.M. - messagers. Il existerait un répresseur hypothétique qui freinerait l'activité potentielle du gène régulateur. La levée de l'inhibition par ce répresseur entraînerait une induction enzymatique.

Cet ensemble génique est susceptible d'être l'objet de mutations constitutives à différents échelons avec, comme conséquence, des modifications des activités enzymatiques subordonnées.

Si l'on applique cette théorie à la porphyrie congénitale, une mutation entraînant la levée d'une inhibition et touchant, en définitive, plusieurs activités enzymatiques est susceptible d'expliquer l'excès d'activité

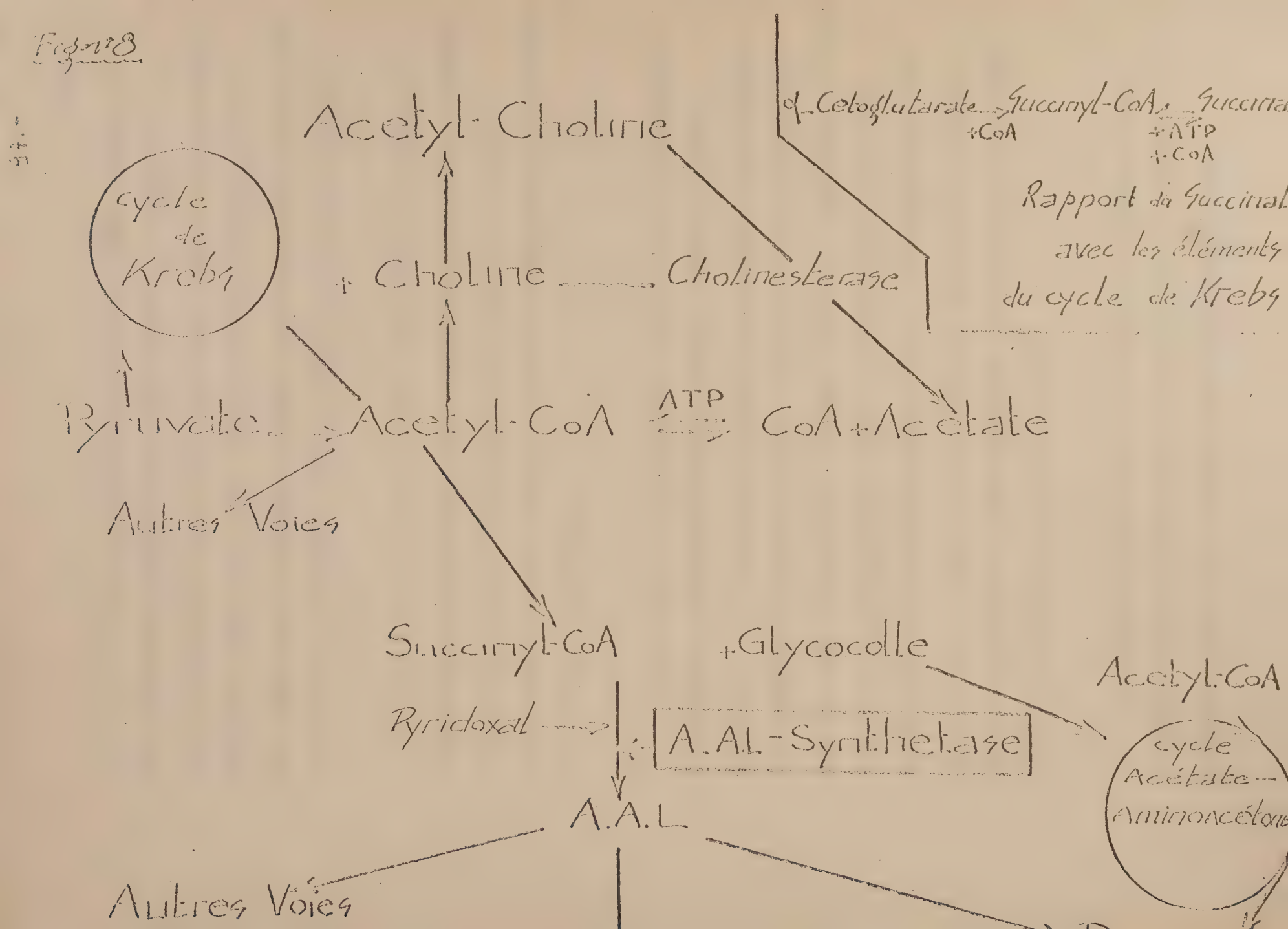
de la P.B.G. - isomérase et de l'A.A.L. synthetase qui est l'enzyme de régulation essentiel dela porphyrinogenèse. Cette théorie serait en harmonie avec le caractère récessif de la porphyrie congénitale. Celle-ci serait ainsi la première enzymopathie connue caractérisée non par un défaut, mais par un excès d'une activité enzymatique.

- La Porphyrie aigue intermittente

Le trouble métabolique siège certainement d'une façon prédominante au niveau du foie. GRANICK et URATA (88, 89, 90, 91) ont démontré que le premier enzyme situé sur la voie de la porphyrinogenèse, c'est-à-dire l'A.A.L. - synthétase, siège dans le foie. Celui-ci contient normalement de faibles quantités de cet enzyme. La porphyrie expérimentale induite par le D.D.C. entraîne une forte augmentation de son activité alors que les enzymes qui le suivent sur la voie de la porphyrinogenèse subissent une hausse peu prononcée. Ces faits prouvent une répression presque totale de cet enzyme à l'état normal et la responsabilité de cette induction de l'A.A.L.-synthétase dans la surproduction des porphyrines.

Le problème reste de savoir quel est le facteur responsable de cette induction enzymatique dans la porphyrie aigue.

Figure 8


Acetyl-Choline
cycle de Krebs
+ Choline
Cholinesterase
α-Cetoglutarate
+CoA
Succinyl-CoA
+ATP
+CoA
Succinate
Rapport du Succinate avec les éléments du cycle de Krebs
Pyruvate
Acetyl-CoA
ATP
CoA + Acétate
Autres Voies
Succinyl-CoA
+ Glycocolle
Acetyl-CoA
Pyridoxal
A.A.L-Synthetase
cycle Acétate — Aminoacétone
A.A.L
Autres Voies

La théorie génétique de WOLLF - JACOB - MONOD - est également proposée ici par PERLROTH - TSCHUDY & qui incriminent dans cette forme une mutation constitutive du gène régulateur. Mais cette théorie n'explique pas les symptomes cliniques puisque les précurseurs (A.A.L. et P.B.G.) ne présentent aucune action physiopathologique.

Le fait le plus probable paraît être l'existence d'un trouble biochimique non porphyrinique. Celui-ci aurait comme conséquence l'induction secondaire de l'A.A.L. - synthétase. En même temps, il serait responsable directement des lésions nerveuses.

Ce trouble est situé par les auteurs à des endroits différents du métabolisme cellulaire. COWGER et COLL (43, 44) suggèrent un dysfonctionnement des mécanismes terminaux d'oxydation. Un trouble du métabolisme des purines est invoqué par d'autres (GAJDOS - LOTTSFELD). Cette voie de la purinogenèse, dont on connaît les liens avec la voie de la porphyrinogenèse, n'est pas admise par d'autres auteurs : Pour eux, ce trouble des purines serait, comme les troubles porphyriniques, secondaire à une autre lésion bio-chimique encore inconnue.

RIMINGTON incrimine un défaut de l'acétylation en rapport avec un trouble de l'A.T.P. Sa conséquence terminale serait un déficit en acétyl-choline qui

expliquerait les lésions nerveuses. Cette théorie est également sujette à des critiques.

GOLDBERG (82) a émis l'hypothèse d'une substance X dont la présence serait nécessaire à la nutrition de la myéline du système nerveux. Cette substance hypothétique serait formée à partir du porphobilinogène. Un bloc dans sa voie de formation expliquerait à la fois les signes nerveux et l'excrétion exagérée de porphobilinogène. Aucun fait n'est venu étayer cette hypothèse.

Telles sont les principales hypothèses physio-pathogéniques concernant les porphyries aigues actuellement proposées. Chaque année en voit surgir de nouvelles. L'une de celles que nous avons laissées dans l'ombre se révèlera peut-être la seule acceptable dans les années à venir.

Porphyries cutanées

Les recherches sont encore peu poussées dans le domaine de la physio-pathologie des porphyries cutanées

Les hypothèses restent peu nombreuses et très sujettes à caution. La moins douteuse attribue à des troubles des mécanismes d'oxydo-réduction au niveau des cellules hépatiques, l'hyperexcrétion d'uroporphyrine et de

coproporphyrine. Mais l'explication de la survenue de ce dysfonctionnement est encore impossible à donner.

°
°° °°
°

C O N C L U S I O N

Une revue des porphyries a été faite dont le motif a été une statistique de 76 cas réunis par notre service. Elle a concerné des maladies dont l'exploration était déjà poussée très avant il y a 10 ans. Depuis cette époque, de nombreuses études d'ordre clinique et biologique ont permis une progression certaine des notions classiques et l'émergence de problèmes nouveaux à élucider, maintenant ainsi ce chapitre de la pathologie en perpétuel mouvement.

Ce travail s'est intéressé particulièrement aux acquisitions les plus marquantes réalisées depuis 1956. Les suivantes paraissent devoir être mises en exergue.

Sur le plan clinique

1) Le tableau de la porphyrie congénitale a été retouché dans ses aspects évolutifs :

- l'anémie est maintenant reconnue fréquente et possède une grande incidence pronostique ;

.../

- On insiste actuellement sur le retentissement tardif psychologique et social de cette maladie.

2) La semeiologie classique de la porphyrie aigue intermittente n'est plus à remettre en question. La possibilité de survenue d'un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER dans cette maladie est une découverte récente d'un grand intérêt doctrinal.

3) La protoporphyrie erythropoiétique a été individualisé en 1961 seulement, malgré sa relative fréquence. Sa description cohérente est déjà possible en 1967.

4) Les porphyries secondaires, dont la réalité fut d'abord contestée, ont donné lieu à des observations de plus en plus fréquentes qui affirment leur existence et fournissent un premier matériel à une étude étiopathogénique qui est seulement ébauchée.

Sur le plan biologique

1) La porphyrinogenèse est mieux connue du point de vue enzymatique. Il en est de même de ses relations avec les autres voies du métabolisme cellulaire.

.../

2) La localisation du trouble enzymatique responsable des différentes anomalies biochimiques sur les diverses étapes de la porphyrinogenèse est actuellement résolue.

3) Les recherches biochimiques font maintenant appel à une méthodologie qui emploie les techniques les plus poussées et les théories les plus avancées, telles les théories génétiques de l'école française moderne. Ainsi, si la nature du trouble biochimique fondamental responsable des porphyries reste hypothétique, les résultats des travaux actuels permettent d'espérer qu'elle sera éclaircie dans un avenir relativement proche.

Vu : Le Président de Thèse
DEROT.

Vu : Le Doyen
J. GOSSET
Assesseur

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

Notre bibliographie concerne essentiellement des ouvrages publiés depuis 1956.

°
° °

1 - ADDISSON. C.P. - Journal - IOWA - Méd.Soc.Juillet 1960 - 50 - p.345.
Acute intermittent porphyria insurgical practice
A review of the literature and a report of six cases.

2 - ALBERTAZZI F. Minerva dermatologica. Septembre 1960 - 3[illegible] p. 370.
Rilievi fotopletismografici digitali nella porfiria cutanea tarda.

3 - ALIZON M. - Vie Médicale 1963 - 44 - n° 5 - p.840,845.
Porphyries de l'enfant.

4 - AMOROSO E.C., LOOSMORE R.W., RIMINGTON C., TOOTH B.E.
Nature - Vol 180, p.230,231 - 3 Août 1957.
Congenital porphyria in bovines ; first living cases in Britain.

5 - W. BARIETY - GAJDOS - GAJDOS-TOROK - Ph. THIBAULT et J. LEYMARIOS.
Essai thérapeutique de la porphyrie idiopathique par l'acide adénosine-monophosphorique.
Presse médicale 68 - n° 22 - 30 Avril 1960.

6 - M. BARIETY, Ch.COURY, A. GAJDOS, Ph. THIBAULT, R. MILOCHEVITCH, A. BERNADO.
Coexistence d'une porphyrie cutanée et d'un thymome pseudo-séminomateux.
Soc. Méd. Hop. page 607 - 4 Mai 1962.

.../

7 - M. BARIETY, A.GAJDOS, - GAJDOS-TOROK - J. POULET, J. RUFFINO - Presse Médicale 68, n° 17, 2 Avril 1960.
Porphyrie cutanée de l'adulte avec excrétion urinaire de porphobilinogène et présence d'uroporphyrine dans la moelle sternale et le tissu pulmonaire.

8 - Conférences du BARNES and WOHL Hospital Américc. Journ. Méd. Octobre 1963 - 35 - p. 546.
Malignant tumor, porphyria and inappropriate A.D.H. secretion.

9 - BARNES H.D. Congrès de St Vincent 1965. Panminerva Médica 1966, n° 78 - Juillet-Août 1966.
Porphyria in South Africa.

10 - BARNES - BOSHOFF. A.M.A. Archives of ophtalmology - Novembre 1952 - Vol. 48 p. 567-580.
Ocular lesions in patients with porphyria.

11 - BARNES H.D. - WHITTAKER W. - Brit. Méd. Journ. 1965 - 2 - 1102,1104.
Heréditary coproporphyria with acute intermittent manifestations.

12 - BENARD - GAJDOS - E.M.C. 7 - 105.05 G 10 p. 1.
Porphyries et porphyrinuries.

13 - H. BENARD - A. GAJDOS - M. GAJDOS-TOROK.
Porphyries : études clinique et biologique.
F. BAILLIERE et Fils 1958.

14 - BELLUCI Q. - MARIANI.
Acta anaesthénologica XVI 1965 - p. 683.
Alcuni casa di porfiria intermittente acuta di interesse anastesiologica.

15 - BERLIN N.J. - NEUBERGER A. - SCOTT J.J. - BIOCH Journal 64, 80, 1956.

16 - BONDUELLE P. - BOUYGUES - M. PUECH, Presse Méd. 2 Février 1957 - 65 n° 10, p. 199.
Manifestations neurologiques de la porphyria aigue. La forme polynévritique à évolution cyclique.

17 - BONDUELLE
La forme cyclique des polyradiculanévrites des porphyries aigues. Pronostic. Séquelles.
Soc. Méd. Hôp. - 115 - 1964 n° 13, p. 1115-1124.

.../

18 - BONSIGNORE D. - CALISSANO P. - CONTASEGNA C.
Congrès de St Vincent 1965. Panminerva Médic. Juillet-Août 1966, n° 7-8.
Erytrocytic A.L.A. dehydratase and lead.

19 - BOUDIN - G. PEPIN.
Porphyrie idiopathique à forme psychique.
Soc. Méd. des Hôp., 10 Avril 1959.

20 - P. BOULET, J. MIROUZE, P. BARJON, A. MAUDIN, J.C. CORBIERE et F. DUNTZE.
Porphyrie cutanée de l'adulte et diabète sucré évolutif
Soc. Méd. Hôp. Séance du 19 Juin 1959, p. 653.

21 - BIELICKY - BERMAN J.
Etude étiologique de la porphyrie cutanée tardive sur la base de 52 cas personnels. Communication au IX° Congrès association dermat. syphil. langue française, volume des rapports 199-202 - 1956.

22 - J. BOUSSER, D. CHRISTOL, A.GAJDOS, M. GAJDOS-TOROK, P. LAMBROSO, A. NETTER.
Porphyrie cutanée de l'adulte apparue après une anémie hymolytique à auto-anticorps. Soc. Méd. Hôp. 114 - 1963, n° 8, p. 665-671.

23 - BROCKLEHURST J.C. - HULPHREYS G.S. - D. GARDNER - MEDWIN - Géront, Cli. 7 - 83-91 - 1965.
Porphyria in old age.

24 - BROWN E.G. - The biochemical journal - vol. 70, n° 2, p. 313-321 - 1958.
The relationship of the tricarboxylic acid cycle to the synthesis of Delta amino laevulic acid in avian erythrocyte preparations.

25 - BROWN E.G. - Nature vol. 182, p. 313-315 - 2 Août 1958.
Evidence for the involvement of ferroux iron in the biosynthesis of Delta-amino-laevulic acid by chicken erytrocyte preparations.

26 - BROWN E.G. - Nature Vol. 182, p. 1091-1092 - 18 Octobre 1958.
Mode of action of 5-6 - dimethylbenzimidazole and certains keto-acids as inhibitors of haem-biosynthesis.

27 - BURNHAM T. et FOSNAUGH R. - Arc. of Derm. - Mai 1961 - 83 - n° 5 - 717-722.
La porphyrie, le diabète et leurs relations, cas rapporté.

.../

28 - BURNHAM B.F. and LASCELLES J.
Control of porphyrin biosynthesis through a negative feedback mechanism. Studies with preparations of Delta aminolaevulic. Synthétase and Delta aminolaevulic dehydratase from Rhodopseudomonas spheroides.

29 - CACCURI S. - PECORA L. - Congrès de St Vincent 1965. Panminerva 1966 - Juillet-Août 1966 - n° 7 et 8.
Porphyrias and professional diseases.

30 - CANIVET J.
Données nouvelles sur la physio-pathologie de la porphyrie aigue. Soc. Méd. Hôp. 115- 1964 n° 13 p. 1107-1113.

31 - CANIVET Jean - 1948.
Exposé de médaille d'or. Biochimie des porphyrines.

32 - CANIVET J.
Troubles de la pigmentation cutanée au cours des porphyries. Revue du praticien tome VII n° 28, XI - 1957

33 - C. CAM
Porphyries cutanées toxiques et acquises causées par l'hexachlorobenzène. Bulletin de la soc. méd. Hôp. de Paris 1960 n° 32 et 33 p. 1305-1308.

34 - CARUSO P. - PREVITI A. Minerva Pediatrico - 3 mars 1960 12, p. 250.
Contribution à l'étude de la porphyrie erytropoiétique, deux cas avec anémie hémolytique, splenomégalie, insuffisance surrénale (article en italien).

35 - P. CASTEL - J. CAMBIER,- P. BRUNET - C. DEVOISE.
Le test de charge en clycocolle au cours des porphyries aigues intermittentes. Soc. Méd. Hôp. 115 - 1964, n° 13 p. 1145-1149.

36 - CHATTERJI A.K. - BULL COLBUTTA S.T.M. Vol. XI, n° 2 Avril 1963, p.75.
Triple erytropoietic anomaly porphynie, glucose 6 phosphate deshydrogenase deficiency and heterozygous state of Haemoglobin E.

37 - CHISOLM J.J. - The journal of pediatrics. Janvier 1964. vol. 64, n° 1 p.1.
porphyria metabolism and the porphyria.

.../

38 - CHIANDUSSI L. - GUSIO G. - SIMA G. - MOZZE U et PRATO.
Minerva médica vol. 55 n° 10 - 3 février 1964 p. 295-298.
Porphyrie cutanée tardive héréditaire.

39 - Congrès de Saclay. Septembre 1960.
Les maladies du métabolisme des porphyrines. Presses universitaires de France.

40 - CORNFORD P. - BENSON.
Journal of chromatography 10 - 1963 - p. 141-157.

41 - CORNFORD P. - BIOCHEMICAL jour. 91-64 - 1964.
Transformation of porphobilinogen into porphyrins by preparations from human erytrocytes.

42 - CORNIL A. - DEMANET J.E. - VANGELL p. BASTENIE.
Acta clin. Gelg. 1965 - 20 - 286.
Syndrome de SCHWARTZ BARTTER au cours d'une porphyrie aigue intermittente.

43 - COWGER ML et LABBE R.F. - LANCET 9 Janvier 1965 n° 7376 - 88-89.
Contre indication des inhibiteurs d'oxydation bidogique dans le traitement des porphyries (article en anglais).

44 - COWGER ML - LABBE RF - SCWELL
Archives of biochemistry and biophysics 1963 - 101 - p. 96-102.
Oxydation métabolism of tissue culture cells in the présence of porphyria inducing drugs.

45 - CREPET M. - CHIESURA P. - Congrès de St Vincent 1965.
Panminerva médica 1966 - juillet-Août n° 7-8.
Porphyrins in tetra-éthyl lead poisoning.

46 - DEAN G. - World Neurology - Février 1961 - 2-141.
Examenes de rutina para la porfirie variegata.

47 - DEAN G. - Medications contraceptives et porphyrie aigue cutanée. South African Medical journal - 10 Avril 1965, p. 378-280.

48 - DE MATTEIS - RILMINGTON - THE LANCET. 23 Juin 1962 p. 1332-1334.
The biochemical disturbances in acute intermittent and experimental porphyria.

49 - DE MATTEIS - PRIOR B.E. - RIMINGTON C. Nature Vol. 191 n° 1786, p. 363-366.
Nervous and biochemical disturbances following hexachlorobenzène intoxication.

50 - DE MATTEIS - SLATER - WONG
Biochimica et biophysica acta 1963-68, p.100
Liver nucleotides in experimental hepatic porphyria.

51 - DRESEL E.J.B. - FALK J.E. The biochemical journal. Vol. 63 - 1956 - n° 1, p. 72-79-80-87-94 - n° 4 p. 388-395.

. Haem and porphyrin formation in intact chicken erythrocytes

. Haem and porphyrin formation from A.A.L. and P.B.G. in haemolysed chicken erythrocytes

. The nature of the porphyrins formed in incubation of chicken erythrocyte preparations with glycine A.A.L. and P.B.G.

. Intermediates inhaem biosynthesis.

52 - EALES L. - South Af. Méd. Journal - 26 Septembre 1959 - 33 - p. 822.
Urines and stool investigations in the differentation of the porphyrias as seen in the three racial groups in capetown.

53 - ELDER T.D. - MENGEL C.E. - A.J.M. Vol. 41 - Septembre 1966 n° 3 p. 369.
Effect of pyridoxine deficiency in porphyrin precursor excrétion in A.I.P.

54 - EYCKMANS L. et TRIEST A. Annal Soc. Bel.Méd. Hôp. 30 Avril 1959 - 39,167.
Un cas de porphyrie aigue intermittente chez un banton.

55 - FALK. J.E- DRESEL E. - RIMINGTON C. Nature 172-292 - 1953.
Porphobilinogen as a porphyrin precursor and interconversion of porphyrin in a tissue system.

56 - FALK J.E. - DRESEL E.I.B. - BIOCH - BIOPHYS. Acta 1960 39 y p. 458 - 62.
Pseudoporphyrin and enzymic and non-enzymic porphyrin formation in vitro.

.../

57 - FELSHER B.F. - REDEKER A.G.. Arch.int.Méd. 1966 - 118-163.
Acquired porphyria cutanea tarda, primary refractory anemia and hepatic-siderosis.

58 - FINDLAY G.H. - SCOTT F.P. - CRIPPS A.J.
Brit.Journal Derm. Février 1966, 78, p.69.
Porphyria and lipid proteinosis. A chemical, histological and biochemical comparison with 19 south African cases.

59 - FIUME S. - VELLA G. - Congrès de St Vincent 1965. n° 7-8 Juillet-Août 1966.
Psychiatrie features of porphyria.

60 - GAJDOS A. Presse médicale 71 - n° 24 - 1229 - 18 Mai 1963
Biosynthèse des porphyrines et les porphyries.

61 - GAJDOS A. - GAJDOS-TOROK - Revue française d'études cliniques et biologiques 1963 - n° 9. Vol. VIII p.916-919.
Porphyrie expérimentale provoquée chez le rat blanc par la diethyl-1,4 - dihydro-2,4,6 - triméthyl-3,5 - dicarboxypyridine. Action inhibitrice de l'inosine sur la porphyrinogenèse exagérée.

62 - GAJDOS - GAJDOS-TOROK. Thérapie 1962 - XVII p.233-242.
Le traitement des porphyries humaines et expérimentales par l'acide adénosine 5 - monophosphorique.

63 - GAJDOS - GAJDOS-TOROK. Nouvelle Revue française d'hématologie. Tome 5, 1965, n° 4, p.591-600.
Action de l'acide adenosine-5 - monophosphorique et de l'inosine sur la porphyrie expérimentale provoquée chez le rat par la griseofulvine.

64 - GAJDOS - GAJDOS-TOROK - PALMA - CARLOS. Revue française d'études cliniques et biologiques 1966, n° 3, Vol.XI. p. 284-290.
Porphyrie expérimentale provoquée chez le rat blanc par administration d'ethionine.

65 - GAJDOS. Acta medica scandinavica 1966 - 179, p.36. supplément 445.
Excès porphyrins formation following administration of inhibitors of the biosynthesis of A.T.P.

66 - GAJDOS - GAJDOS-TOROK. HARTLEY B.H. - LAUSECKER C.
Presse médicale 22 Mai 1963 - 71 - n° 25.
Un cas de porphyrie congénitale traitée par A.M.P.

.../

67 - GAJDOS A.Symposium de St Vincent 1965. Panminerva médica - Juillet 1966. Protoporphyrie erythropoietique.

68 - GAJDOS - GAJDOS-TOROK, MANTZ et SCHIRARDIN. Presse médic. 73, n° 3, p.119. Janvier 1965. Protoporphyrie, erythropoietique. Traitement par l'Inosine.

69 - GAJDOS - SCLIGMANN M. - MEYER Ph. BERNARD J. Nouvelle revue Française heimat. Janvier Février 1963 - 3, p.79. Apparition d'une porphyrie cutanée au cours d'une macroglobulinémie de Waldenström.

70 - GAJDOS A. - JOSEPH R. - GAJDOS-TOROK M - JOB J.C. - CORBIN J.L. Revue française etudes clinique et biologiqu 1963 VIII, p.386 - 92. Porphyrie cutanée, manifestations hématologiques et infections répétées chez un jeune enfant.

71 - GAJDOS - THIBAULT Ph. COURY C. Soc. Méd. Hôp. 20 Mars 1959. Porphyrie idiopathique à début abdominal.

72 - GAJDOS A. - GAJDOS-TOROK - DANIELI G. Revue française études clinique et biologique 1961, - 6 - 888. Traitement du saturnisme expérimental du lapin par l'acide adénosine-5-monophosphorique. Action sur les troubles métaboliques et sur l'anémie.

73 - GAJDOS - Presse Médicale 1963, 71, n° 54, p.2659. Compte rendu de la conférence internationale du Cap sur les porphyries - 18-21 Septembre 1963.

74 - GAJDOS A., - PLAINFOSSE B - SERINGE Ph. Presse Médicale 75, n° 11, 4 Mars 1967 p. 545-7. Porphyrie cutanée dite de l'adulte chez un enfant, révélée par une hépatite virale. Traitement par l'acide adénosine-5-monophosphorique.

75 - GAJDOS A. Cahiers Collège Méd. Décembre 1965, p.723-729. Anomalies de la synthèse de la protoporphyrine et retentissement pathologique.

76 - GAJDOS A. Vie médicale 1966 - 47 - p.605-08. Traitement des porphyries.

.../

77 - GAJDOS A. - GAJDOS-TOROK. Panminerva Médica - Vol.4 n° 7-8, p. 332 - 39 - Juillet-Août 1962
Clinical and experimental trial of adenosine-5-monophosphoric acid in porphyrias.

78 - GAJDOS A. - Vie Médicale 45 - Décembre 1964, p.1941.
Porphyries.

79 - GARCIN. Soc.Méd. Hôp.115, 1964, p.1089-1105.
Porphyries aïgues. Introduction générale.

80 - GODLEWSKI S. Presse Méd.71 n° 50-2 B - Novembre 1963 n° 51 - 2447 - 30 Novembre 1963.
Accidents nerveux de la porphyrie idiopathique.

81 - GOLDBERG A. - RIMINGTON C. - Diseases of porphyrin metabolism. Springfield III - 1962 - Charles C. THOMAS.

82 - GOLDBERG A. - Quaterly journal of medecine - New séries XXVIII n° 110 - Avril 1959. Acute intermittent porphyria a study of 50 cases.

83 - GOLDBERG A. - Congrès de St Vincent - 1965. Panminerva Médica - Juillet Août 1966 - n° 7-8.
Hereditary coproporphyria.

84 - GOLDBERG A. - Brit.Journ. of haematology. Vol.5 n° 2 Avril 1959.
The enzymic formation of haem by the incorporation of iron protoporphyrin: importance of ascorbic-acid, ergothioneine and glutathione.

85 - GOULON A. - MARGAIRAZ - NOUAILHAT - Soc.Méd.Hôp. 115, 1964, n° 13, p.1135-1143.
Réanimation et valeur des traitements des porphyries aïgues.

86 - GRAILHY (De) R. - LEGER M - LEURET J.Ph - AUBERTIN J. Semaine des hôpitaux 1960 - 36, p.1471-1479.
Porphyrie aigue et troubles cardio-vasculaires.

87 - GRANDBOIS J - LEMAIRE M. - LAVAL Medical - Décembre 1965 n° 10, Vol.36.
Un cas de porphyrie hépatique - forme cutanée tardive.

88 - GRANICK - Annal. New-York - Ac.of Sciences 1965 - 123 - Art. 1, p.188-219 - Hépatic porphyria and drug in-ducing chemical porphyria.

.../

89 - GRANICK S. - Journ. biol. Juin 1963 - 238 n° 6, p.247
Introduction of the synthesis of A.L.A. Synthetase in liver parenchyma cells in culture by chemical that induce acute porphyria.

90 - GRANICK S. - IX° Congrès de la Soc.Europ. hématologie. Lisbonne 1963 - part. II/I p. 596-603.
chemical porphyria and acute porphyria.

91 - GRANICK S. Transactions of the New-York. Ac.of Science 1962 - 23 - n° 1, p.53-65.
Porphyrin biosynthesis, porphyria, discases and induced enzyme synthesis in chemical porphyria.

92 - GRANICK S et VAN DEN SCHRICK (M.G.. Proc.Soc. Exp.Biol. Méd. 88, 270, 1955.

93 - GRAY Ch - KULCZYCKA A., NICHOLSON, MAGNUS, RIMINGTON C. Clinic-Science. Vol.26, n° 1, Février 1964.
Isotopes studies on a case of erythropoietic protoporphyria.

94 - GRAY C.H. - WATERFIELD M.D.. Congrès de St Vincent 1965. Panminerva médica. Juillet Août 1966, n° 7-8.
Some recent studies of intermediary metabolism in expérimental porphyrin.

95 - GRAY C.Acta médica scandinavica - 1966, 174. Supp.445, p.41.
The relationship beetween the neurological and biochemical lesions in A.I.P.

96 - GRAY C. - NEUBERGER A. - THE LANCET 26 Avril 1962, p. 851.
Effect of splenectomy in a case of congenital porphyria.

97 - GRINSTEIN M et WATSON C.J. Journal Biol.Chem. 147-675-1945.

98 - GROSS S. - BLOOD - Vol.23 - n° 6 - Juin 1964, p.762.
Hematologie studies on erythropoietre-porphyria. A new case with severe-hemolysis, chronic thronbocytopenia and folic acid deficiency.

99 - HAEGER - ARONSEN B. - BROOK G. Acta médica scandinavica 1966 - 179, p.48. Suppl. 445.
Erythropoietre protoporphyria a study of known cases in Sweden.

.../

100 - HAEGER - ARONSEN B. - South Afri. Lab.clin.Méd. 9-228 - 1963.
Various types of porphyrias in Sweden.

101 - HARRIS M.Y. - MILLS G.C. - Arc. Int.Méd. 1966 - 117 - n° 3 - p. 425-8.
Coexistent systemic lupus erythematosus and porphyria.

102 - HEATH H - MOARE D.S. - The biochemical journal. Vol.72 n° 1 - p. 14-22 - 1959 -.
The biosynthesis of porphyrin from porphobilnogen by rhodopseudomances spheroides.

103 - HEIKEL T. - LOCKWOOD - RIMINGTON C. Nature, Vol 182, p. 313, 2 Août 1958.
Formation of non-enzymic haem.

104 - HEILMEYER L - Acta haematological 1964 - 31, n° 3, p. 137-139.
The erythropoietic porphyrias.

105 - HEILMEYER L. - CLOTTEN L. - Deutsche Méd. Wochenschrift 1963 - 88, n° 51, p. 2449-2455 et 2476. Porphyria erythropoietica congenita gunther.

106 - HEILMEYER L. - CLOTTEN R. - Deutsche Méd. Wochensch - 14 Avril 1964 - 89, p. 649-654.
Coproporphyrie erythropoiétique congenitale.

107 - HELLMANN E.S. - TSCHUDY - BARTTER - A.J.M. 34, 134 - 1962.
Abnormal electrolytes and water metabolism in A.I.P. the transient in inappropriate secretion of anti-diuretic hormon.

108 - HERBERT F.K. - Clinica Chim. Acta 1966 - 13 - p. 19-30
Porphyrins excreted in various types of porphyria.

109 - HERBERT F.K. - Clin. Chim. Acta - 1966 - 13, p. 31-37.
Partition of porphyrins beetween ether and aqueous hydrochloric acid.

110 - HERBERT F.K. Clin. Chim. Acta 1966 - 13 - p. 38-46.
An analytical scheme for faecal porphyrins.

111 - HERBERT F.D. Proccedings of the biochemical society 28 Mars 1958. Vol. 69, n° 1, p.11.
Porphyrins inhuman cutaneous porphyria and bovine porphyria.

.../

112 - HOARE D.S. - HEATH H. - BIOCH - Bioph.Acta 1969.Vol.39.
Dipyrrolméthanes and the biosynthesis of porphyrins.

113 - HOARE D.S. - HEATH H. - BIOCH Journal Vol. 73, n° 4.
p. 679-690 - 1959 -
The biosynthesis of porphyrins from porphobilnogen
by rhodopseudomonas spheroides.

114 - HOLTI G. - MAGNUS I.A. - RIMINGTON C. - Brit.Journ.of
dermatology, juin 1963. Vol. 75.
Erythropoietic protoporphyria in sisters.

115 - HOLTI G. - RIMINGTON C. - TATE - GARFIELD Thomas
Quaterly journal of Méd. New Séries XXVII n° 105 -
Janvier 1958 -
An investigation of porphyria cutanea tarda.

116 - HUANG S.N. - MENGEL C.E. - Polt. S.S. Archives of patho-
logy 79, n° 4 - Avril 1965 - p. 394-400.
Porphyrie hépatique. Etude biochimique et enzymatique.

117 - HURST E.W. - PAGET G.E. - Brit.Journ.Derm. Mars 1963,
75, n° 3, p. 105-112.
Protoporphyrine, cirrhose et hépatome chez la souris
soumise à la griseofulvine.

118 - JANOUSEK V. - KORAL V. - POKORNY S. - Acta univer-
sitatis Carolinac. Médica supplém. 1961 - 14, p. 69-74.
Prisperek ke studiu zinen Jaterni Katalasy experimen-
talmi porfyrie.

119 - JARETT A. - RIMINGTON C. - WILLOUGHBY - The Lancet
1956, p.125-127.
Delta amino-levulic acid and porphyrias.

120 - JORGENSEN S.K. - WITH T.K. - Annals of the New-York.
Acad. of Sciences. Vol.104, Art. 2, p. 701-709 -
5 Mars 1963.
Porphyria in domestic animals.

121 - JORY G.P. - Recent progrès. Méd. - Avril 1964 - 36-188
p. 287.
Disordini del metabolismo porfirinico.

122 - KELENYI - VON G. - ARATO G. ORBAN S. - FRANKL
Zeit geif inn ined Grens 1960 - 15 - p.831
Ein beitrag zur pathogenese der genischten
porphyric

.../

123 - KOUBA K. - STAFOVA J. - Presse Méd. 1964 - 72, n° 42 p. 2463-64.
Complications rares de la mononucleose infectieuse.

124 - KROL S. - The journal of organic chemistry 24, 2065 - 1959 -
A new synthesis of porphyrin.

125 - KOWALSKI E. - DANCEWICZ A.M. - SZOT Z. - LIPINSKI B. ROSICK O.
Studies on delta amino-levulinic acid transamination.
Acta Bioch. Polon. 1959 - 6-257.

126 - KYLE R.A. - BOWIE W. - BRUNSTING L.A. - MAYCCLIN. Proc Octobre 1964 - 39 - p. 750.
Porphyria cutanea tarda associated with refractory anemia and thrombocythemia.

127 - KYLE R.A. - DAMESHEK W. - BLOOD. Vol. 23 n° 6, Juin 1964, p. 776.
Porphyria cutanea tarda associated with chronic granulocytic leukemia treated with busulfan.

128 - KRAMER S. - VILJOEN E. - Brit. Journ. haematology 1965 11 n° 6, p. 666-75.
The anemia of erythropoietic porphyria with the first description of the disease in an elderly patient.

129 - LABADIE P. Revue du praticien XV n° 1, p. 69 - 1er Janvier 1965.
Porphyrines - porphyrinuries et porphyries.

130 - LAMONT N. - HATHORN M.- South Afric. Médic. Journal - 2 Avril 1960 - 34, p. 279.
Increused plasma iron and liver pathology in Africans with porphyrias.

131 - LAPRESLE J. Soc. Médic. Hôp. 115 - 1964 - n° 13, p. 1125-1134.
Neuropathologie de la P.A.I.

132 - LARCAN A. - SADONE P. - HURLET C. - LACOSTE J. - BAS M Rev. Méd. Nancy - Octobre 1961 - 86, p. 1000.
A propos d'un cas de porphyrie aigue idiopathique d'évolution maligne.

133 - LATOTZSKI - VON H - ZEIT. GES. In Méd. Greuzyele - 15 Août 1959 - 14,785.
Zum vorkommen von porphyrie bei diabetes mellitus.

134 - LAUSECKER C. - HARTLEYB H. Arch. Franc. de pédiatrie 1965 - 22 n° 2 p. 137-165.
Porphyrie essentielle de l'enfant. A propos d'un cas maladie de Gunther traité par A.M.P.

135 - LEMBERG R. - BENSON A. - Nature Vol. 183, p. 678-679 7 Mars 1960.
Incorporation of radioactive iron into haematin

136 - LEVIT E.J. - NODINE J.H. - PERLOFF W.M. - AMER J. Méd 1957 - 22, p. 831-833.
Progesterone induced porphyria ; a case report.

137 - LINQUETTE - RABACHE - MARTIN, FOSSATI. Lille Médical 3° S. 1957 - II n° 4.
Porphyrie aigue intermittente de l'adulte. Action remarquable de la chlorpromazine. Etude électroencéphalographique.

138 - LOCKWOOD W.M. - BENSON A. - Bioch.Journ - 1960 - 75 p. 372.
The enzymic condensation of porphobilinogen porphyrin

139 - LOSSE M. - VERH. Deutsch Gesel. Inn.Méd. 1959 - 65, p. 660.
Skündare niereninsuffizienz bei porphyrie

140 - LOTTSFELD T.I. - LABBE R. - ALDRICH R.A. - JAMA 3 XII 1961 - 178, n° 9 p. 928-929.
Effets de l'inosine sur la synthèse de Heme dans la porphyrie expérimentale.

141 - LUDWIG G.D. - GOLDBERG M. Ann. New-York. Arc. Science 104 - 710 - 1963.
Hiponatremia in A.I.P. probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormons.

142 - MAGNUS I.A. - JARRET A. - PRANKERD T.A. - RIMINGTON C The Lancet - 26 Août 1961 - p. 448 - 51.
Erythropoietic protoporphyria. A new porphyria syndro with solar urticaria due to protoporphyrinaemia.

143 - MAGNUS I.A. - PORTER A.D. - RIMINGTON C. The Lancet 2 Mai 1959 - p. 912-914.
The action spectrum for skin lesions in porphyria cutanea tarda.

144 - MAZAUD R. - GIUDICELLI P. - MOISSINAC - Semaine des Hôpitaux - 1958 - 34, p. 2196 - 201.
Porphyrie aigue. 2 cas infantiles africains.

145 - MODA S. Minerva Médica. 20 Janvier 1966. Porfirie.

146 - MONGES - Presse médicale 71 n° 43, p. 2034. Octobre 1963.
Porphyries aigues.

147 - NAZZANO P. - BIGNAMI G. - Dermatologia Vol. XI Fasc. 5-6 - 1960, p. 123-132.
Richerche istopatoligichenella porfiria cutanea tarda

148 - NIELSEN B. - THORN N.A. - A.J.M. Vol.88 n° 3, p.345 1965.
Transient exces urniary excretion of antidimetic mate rial in acute intermittent porphyria with hyponatremi and hypomagnesemia.

149 - NORRIS W. - Mac. Nab. G.W. Brit. Journ. Anaesth. 1960 32,505.
Anesthesia in porphyria.

150 - OZEN M.A. - Congrès de St Vincent 1965. Panminerva Médica n° 7-8 - Juillet-Août 1966.
New aspect of hepatic porphyria.

151 - OZEN M.A. - New Istanbul contribution to chimical science 6, p. 65-76 - 1963.
A review of hepatic porphyria.

152 - PANELIUS - VILPANTO-LEHTONEN - Duodécim 1965 - XI - 1301
Symptomaatinen prophyniria

153 - PECORA L. - SILVESTRONI A. - BRANCACCIO A. Congrès de St Vincent 1965. Panminerva Médica 1966 - Juillet-Aoû 1966 - Vol. 7-8.
Relations between the porphyrin métabolism and the mé cadinic acid métabolism in the saturnism poisoning.

154 - PECORELLA F. - Pediatrica 1963 - 71 - 1227.
Sur un nuovo caso di porfiria eritropoietica congenita (malattia di Gunther).

155 - PERHATH M. - TSCHURDY. Métabolisme 1967 - 16 - n° 1 p. 87-90.
Alnomalities of growth hormone regulation in A.I.P.

156 - PERLROTH - M.D. DONALD - TSCHUDY - MARVER - CASTAN - BERARD - ZEIGEL - RECHEIGL - COLLINS
Acute intermittent porphyria New morphologie and biochemical pidings.
Journal of Médecine. Vol.41 - Juillet 1966, p.149

.../

157 - PETERS M. - Fédération proceedings 1961 - 20, n° 3, Vol. 11, p. 227-234.
Trace minérals, chélatings agents and porphyrins.

158 - PETERS M.A. - WOODS E. - EICHMAN Pl.
Ann of internal médecine. Vol. 47, n° 5 - Novembre 1957.
The treatment of acute porphyria with chelating agents a report of 21 cases.

159 - PEZOLD F.A. - SONDERADBRUCK AUS - 9-10 - 1958 - Arztliche Wochenschufti.
Beitrag zur Kenntnis der akuten. Intermittierenden porphyrie.

160 - PEYREFITE G. - Thèse de doctoral. Lyon 1965.
Porphyrie aigue intermittente. Etat actuel de la question.

161 - PHOTINOPOULOS W.J. - LORING A.L. - Journ. of Inues Derm. - Décembre 1965 - 45 - n° 6 p. 510-516.
Effets des sels de cuivre sur la porphyrie expérimentale.

162 - PRATO V. - ALLARA C. - MAZZA N. - MOSSANC A. - Minerva médica - 22 Septembre 1966 - 2, p. 3234.
Etude sur l'hérédité de la porphyrie aigue.

163 - PRATO V. - MASSANO A. - MAZZA - BATTISTINI.
Presse médicale - 22 Octobre 1966, 74 - n° 44, p.2259.
Le test au glycocolle dans l'étude des altérations du métabolisme des porphyrines.

164 - PRATO V. - MASSANO A. - Minerva Médical - 1965 - 56, p. 3652-3657.
Modificazioni del ritino dell'escrezione urinaria dell'acido delta-amino-levulico e del porfobilinogeno indotte del carico di glicina in consaguinici di porfiria acuta.

165 - Presse médicale - 1° juin 1963 - 71, n° 27.
Pestel commentaire. Nouveau type de porphyrine cutanée observée en Turquie chez des enfants ayant consommé de céréales traitées par héxachlorobenzène.

166 - PRUZANSKI W. - ADLER M. - Acta G. Bosel - 16 103 - 112 - 1966.
Hipotermie dystrophy, Acute intermittent porphyria and myotonic dystrophy, neurofibro matosis in one patient.

167 - REDEKER A. and STERLING R.D.
Effect of griseofulvine in acute intermittent porphyria
J.A.M.A. 188, 466 - 1964.

168 - RICHARDS F.F. - SCOTT J.J. - Clin. Science 1961 - 20 387-400.
Glycine métabolism in acute porphyria

169 - RIEDERER J. - 1961 - 56, n° 3, p.96. Méd.Incli
Behundlang des akuiten porphyria mit zytochrom C

170 - RIMINGTON C. Journ. of Lab. and chemical médecine. Vol. 9 n° 4 - XII - 1963.
Patterns of porphyrins excrétion and their interprétation.

171 - RIMINGTON - Acta médica scandinavica 1966.
Porphyrin at haem - Synthesis.

172 - RIMINGTON C. - Panminerva Médica. Vol. 4, n° 7-8, p. 307-311 - Juillet-Août 1962.
Suggestions concerning the biochemical aspects in the différents porphyrins diseases.

173 - RIMINGTON C. - Proceedings of the international sym. on enzyme chemistry. Tokyo and Kyoto 1957.
Enzymic synthésis of haem and porphorins in red-cells haemolysates.

174 - RIMINGTON C. - The biosynthésis of haemoglobulin. Brit. M.J. Vol. V, p. 189 - 28 Juillet 1956.

175 - RIMINGTON C. - Revue d'hermatologie. Tome 12 n° 5 - 1957 - p.591-597.
Connaissances récentes sur la biosynthèse des porphyrines et de Heme.

176 - RIMINGTON C. - GRIPPS A.J. - The Lancet, Vol.1, n° 7?386 - 20 Mars 1965, p.624-626.
Fluorescence biochimique microscopique et protoporphyrie erythropoiétique.

177 - RIMINGTON C. - Proceedings of the Royal Society of Medecine - 6 Juin 1964 - n° 6, p. 511-514.
Relations médicaments enzymes dans les porphyries.

.../

178 - RIMINGTON C. - Annals of the New-York Acad. of Sciences. Vol. 104 - Art. 2, p. 658-665 - 5 Mars 1963.
Types of porphyrin : some thoughts about involved biochemical mechanisms.

179 - RIMINGTON C. - MORGAN P.N. - NICHOLLS K. - The Lancet - 17 Août 1963 - p. 318-322.
Griseofulvin administration and porphyrin metabolism

180 - RIMINGTON C. - Ann review of biochemistry. Vol.26-1957.
Haem - pigments and porphyrins.

181 - RIMINGTON C. - Brit. Méd. Journ. - 3 Mai 1958. Vol. p. 1017 - 20.
Some aspects of haemoglobin biozynthesis and their importance to medecine.

182 - RIMINGTON C. - MASON S.F. - KENNARD O.
Spectrochimica acta 1958 - Vol. 12, p. 65-67.
Porphin.

183 - ROOK A. - CHAMPION R.H. - Brit. Méd. Journ - 19 Mars 1960 - 1 - p. 860.
Porphyria cutanea tarda and diabetes.

184 - ROSE J.A. - HELLMANN E.S. - TSCHUDY D.P. -
Effect of diet on induction of experimental porphyri
Metabolism 10 - 514 - 1961.

185 - ROTH - Orvosi - Hetilap - 1959 - 35 - 30 Août 1959 35, 1254.
Porphyria es splenectomia.

186 - RUBINO G.F. - RASETTI F. - Congrès de St Vincent - 1965 - Panminerva Médica - Juillet-Août 1965 n° 7-8.
Porphyrin metabolism in human neoplasic-tissues.

187 - SAITA G. - MOREO L. - CROCE G. - Congrès de St Vincent - 1965. Panminerva médica 1966.
Porphyrin metabolism in chronic saturnism and in various forms of anemia and liver diseases unrelated to saturnism.

188 - SANO S. - GRANICK S. - J. Bio. Chem. 236, 1173 - 196
Mitochondrial coproporphyrinogen oxydase and protoporphyrin formation.

.../

189 - SCHLENKER F.S. - DAVIS C.L. - KITCHELL L. - AMER - Journ. of clin. path. - 1961 - 36, n° 1 p. 31-36.
Plasma porphyrin.

190 - SCHLENKER F.S. - TAYLOR A. - KIEHN - AMER - Journ. clin. path. - 1964 - Vol. 42 n° 4., p. 349-354.
The chromatographie separation, Détermination and daily excretion of urinary P.B.G., amino-acetone and A.L.A.

191 - SCHLESINGER F.G. - VAN GASTEL C. Acta Méd. Scan. Vol. 169, fasc. 4 - 1961 - p.433.
Possible aggravation of abdominal symptoms by tolbutamide in a patient with diabetes and hepatic porphyria.

192 - SCHMID R. - SCHWARTZ S. - WATSON C.J. - Arc. Int. Méd. 93, 167 - 1954.
Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria.

193 - SHUSTER L. - Bic. Journal - 64 - 101 - 1956.

194 - SCHMID R. - SCHWARTZ S. - Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 81 685 - 1952.
Expérimental porphyria III hépatic type produced by sedormid.

195 - SCOLARI E.G. - PANCONESI E. - GIANNOTTI B. Panminerva médica - Juillet 1966.
Symposium de St Vincent 1965.
On the subject of distinction beetween erytropoietic porphyria and hepatic porphyrias.

196 - SCHIRREN C. - STROM MEYER G. - WEHRMANN R. - WISKEMENN A. - Deutsche med. Wochenschrift I 91, n° 30 24 Juillet 1966 - p. 1344-1349.
Porphyrie cutanée tardive et saignées.

197 - SIKES Z.S. - Diseases nervous systems - Avril 1960 - 21, 226-9
Electro encéphalographie abnormalities and psychiatric manifestations in intermittent porphyria.

198 - TAYLOR J.D. et Al. Can. Méd. Assoc. Journ. - 1965, 92, p. 1342 - 44.
Porphobilinogène and A.A.L. in excretion in multiple sclerosis.

.../

199 - TIO - DER HAUTAZST 8 - JAHRGANG 10 - HEFT - Octobre 1957 - 5.451 - 453.
Porphyria cutanea tarda.

200 - TIO B. - LEINJNSE A. - JARRETT - RIMINGTON - Clin. Science. Vol. 16 n° 3 - Août 1957.
Acquired porphyria from a liver tumor.

201 - TOWNES P.L. - Journal of pediatries - Octobre 1965 - 67 - p. 600.
Transplacentally acquired erytrodontia.

202 - TSCHUDY D.P. - WELLARD F.M. - COLLINS A. - HUNTER G. The Lancet 2 : 660 - 1963 -
Amino-acetone in A.I.P.

203 - TSCHUDY D.P. - JAMA 1er mars 1965 - 191, n° 9 p. 718-30.
Lésions biochimiques des porphyries.

204 - TSCHUDY - WELLAND F.M. - COLLINS A. - HUNTER G. Metabolism 13 : 396, 1964.
The effect of carbohydrate feeding on the induction of delta amino-levulinic acid synthetase.

205 - TUFFANELLI D.L. - U.S. Armed Forces. Méd. Journ - Octobre 1960 - Vol. 11, n° 10, p. 1210.
Porphyria cutanéa tarda associated with hemochromatosis.

206 - VANOTTI A. - JEUNET F. - Panminerva medica - Juin-Juillet 1966 - Symposium de St Vincent 1965.
Porphyrin Biosynthesis in the white cells.

207 - VICKERS (For Sneddon) - Royal Soc. of Méd. Brit. Jour derm. - Avril 1962 - 74, 155.
Subacute systemic lupus ery-thematous porphyria.

208 - VILDE - DROPSY - DELISLE - HUSSON - BOCHET - Laboratoire Central de microbiologie. Chaire de pathologie médicale - Reims.
Diagnostic de la porphyrie aigue intermittente.

209 - WAHLBERG P.- The Lancet - 10 Octobre 1964, p. 817.
Guanéthidine in familial porphyria.

.../

210 - WALDENSTROM J. - HAEGER B. - Ann inter. of. Méd. 1960 - 53, p. 286.
The liver in porphyria cutanea tarda.

211 - WALDENSTROM J. - Acta Méd. Scand. Supp. 82,- 1937
Studien über porphyrie.

212 - WALDENSTROM J. - HAEGER - ARONSEN B. - Brit. Méd. Jou 3 Août 1963 - n° 5352, p. 272-276.
some patterns of human porphyria.

213 - WALDENSTROM J. - AMER Journ. Méd. - 1957 - 22, p. 758-73.
The porphyrias in inborn errors of metabolism.

214 - WALSHE M. South West of England. Derm. Soc. (Brit. Journ. derm). Juillet 1963, 75, p. 298.

215 - WAREMBOURG H. - BISERTE G. - NIQUET G. - Lille Médical 3° série - 1957 - I-II n° 4.
Sur un cas complexe de porphyrie aigue avec troubles cutanés et endocriniens.

216 - WATT D.A.L. - LOCKHEAD A.C. - GOLDBERG A. - Congrès de St Vincent 1965. Panminerva médica - Juillet-Août 1965 n° 7-8.
Haem biosynthesis inthe heart muscle of man and the pig.

217 - WATSON J.G. - RUDOLPH S.G. - ABBOTT L.D. - Journ. Lab Clin. Méd. - 1961 - 58, p. 437.
A.A.L. - P.B.G. and porphyrin excretion throughout pregnancy in a patient with A.I.P. with passive porphyria in the infant.

218 - WATSON C.J. - SCHWARTZ S. - Proc. Soc. Exp. Bio.Méd. 47, 393 - 1941.

219 - WATSON - RUNGE W. - TADDEINI L. - BOSSENMAIER and CARDINAL.
A suggesteal controle gene mechanisme for the excessive production of type I and III porphyrines in congenital erythropoietique porphyria.

220 - WATSON C.J. - TADDEINI L. - BOSSENMAIER I - Journ. Am. Méd. Ass. XI, 64, Vol.190, n° 6, p. 501
Present status of the Erlich Aldelyde reaction for urinary P.B.G.

.../

221 - WATSON C.J. - The new england journal of medical 15, XII 60 n° 24, vol. 263.
The problem of porphyria some facts and questions.

222 - WATSON C.J. - JAMA 1966, 197, n° 13 P. 1074,80
Pursuit of the purple.

223 - WELLAND F.H. - HELMANS E.S. - GADDIS E.M. - COLLINS A. HUNTER G.W. and TSCHUDI D.P.
Factors affecting the excretions of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria I in the effect of diet. métabolism 13-232 - 1964.

224 - WATSON C.J. - BOSSENMAIER I - Science 1964 - 144 n° 3618, p. 568-569
A suggested mechanism for the excessive production of type I et III porphyrias erythropoietic porphyrias.

225 - WELLAND F.H. - HELLMAN E.S. - COLLINS A. - HUNTER G.P. and TSCHUDY D.P.
. Factors affecting the excretions of porphyrins precursors by patients with acute intermittent porphyria.
. The effect of ethinyl estradiol - métabolism B 251 - 1964.

226 - WITH T.K. - Brit. méd. journal - Octobre 1963, n° 2 p. 1065.
Différent patterns of human porphyria.

227 - WITH T.K. - The Lancet - 26 Août 1961, p. 485.
Excrétions of P.B.G. and A.A.L. in A.I.P.

228 - WITH T.K. - CLAUSEN H. - HYJUARD - OLSEN 310 - Beretning Fratorso GS Laboratories 59
Congenital porphyria in pig (en anglais)

229 - WITH T.K. - Journal of clinical pathology - Mars 1957 Vol. 10, n° 2, p. 165.
Porphyrin métabolism and barbiturate poisoning observations on cases of acute and chronic.

230 - WITH T.K. - Biochen journal. Vol. 68, n° 4, p. 717-720 1958.
Préparation of crystalline porphyrines esters from bovin porphyria urine.

231 - WITH T.K. - The scand. journal of clinical laboratory investigation 1957. Vol. 9, n° 4.
Paperchromatography of free porphyrins with neutral sact solutions.

232 - WITH T.K. - The scand.journal of physical laboratory investigation - 1958 - Vol. 10 n° 2.
The binding of porphyrins to serum proteins a paper electrophoretic study.

233 - WITH T.K. - Scandinavie journal of clinical and laboratory investigations - 1955 - Vol. 7, n° 2.
Porphyrin concentrations from intraviolet extinction a note on the calculation.

234 - WITH T.K. - The scandinavia journal of clinical and laboratory investigations - 1958 - Vol. 10 n° 3.
Préparations of crystalline porphyrin esters from porphyria urines and normal human urines.

235 - WITH T.K. - Nature Vol. 179, p. 824, 20 Avril 1957.
Uroporphyrin from turacin a simplificed method.

236 - WOODS S.M. - PETERS M.A. - STURE A. - JOHNSON M.
Archives of dermatology - May 1958 - Vol. 77, p. 559-567.
Cutanéous porphyria with porphobilinogenneria

237 - ZAIL S.S. - KRAWITZ P. - Brit. J. Haemat 1967 - 13 n° 1, p. 60-67
The anaenmia of erytropoietic porphyria studies of some red cells intermediats.

-:-:-

-:-:-

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62